



EM|edirect

ANATOMIE
PATHOLOGIQUE

Pathologie tumorale rénale

**Diagnostic et pronostic
anatomopathologique et moléculaire
des tumeurs rénales**

Xavier Leroy
Nathalie Rioux-Leclercq

Sébastien Aubert
Eva Compérat
Sophie Lejeune
Aurore L'Herminé-Coulomb



Pathologie tumorale rénale

Diagnostic et pronostic anatomopathologique et moléculaire des tumeurs rénales

Xavier Leroy
Nathalie Rioux-Leclercq

Sébastien Aubert
Eva Compérat
Sophie Lejeune
Aurore L'Herminé-Coulomb





Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-73736-7

e-ISBN : 978-2-294-73737-4

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex www.elsevier-masson.fr

Liste des collaborateurs

Leroy Xavier, Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France.

Rioux-Leclercq Nathalie, Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France.

Aubert Sébastien, Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, centre de biologie pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France.

Compérat Eva, Maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

L'Herminé-Coulomb Aurore, Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

Lejeune Sophie, Praticien hospitalier, service de génétique clinique, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France.

Abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AMPK	<i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
BAP1	BRCA-associated protein
BHD	Birt-Hogg-Dubé
CDC73	<i>cell division cycle protein 73 homolog</i>
FLCN	folliculine
FH	fumarate hydratase
HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>
HIF1α	<i>hypoxia inducible transcription factor α</i>
HLRCC	<i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i>
HNF1B	<i>hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B</i>
HPRC	<i>hereditary papillary renal carcinoma</i>
HRPT2	hyperparathyroïdie 2
IRM	imagerie par résonance magnétique
MBAIT	<i>melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumor</i>
MITF	<i>microphthalmia-associated transcription factor</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMIM	<i>online Mendelian inheritance in man</i>
PI3K	<i>phosphatidyl inositol 3 kinase</i>
PTEN	<i>phosphatase and tensin homolog</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
SDHB	succinate déshydrogénase B
STB	sclérose tubéreuse de Bourneville
TDM	tomodensitométrie
TSC1	<i>tuberous sclerosis complex 1</i>
TSC2	<i>tuberous sclerosis complex 2</i>
VHL	Von Hippel-Lindau

Introduction – Épidémiologie des tumeurs du rein

Introduction – Renal tumors and epidemiology

Nathalie Rioux-Leclercq

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie
pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes,
France

mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

Les tumeurs du rein depuis la dernière classification OMS 2004 sont en démembrement constant tant sur le plan histopathologique que cytogénétique ou moléculaire avec des conséquences sur la prise en charge thérapeutique des patients métastatiques qui bénéficient depuis ces six dernières années des thérapies ciblées à visée anti-angiogénique. Parallèlement, de nouvelles formes histopathologiques sont régulièrement décrites dans la littérature soulignant la complexité de ces tumeurs et la nécessité d'une étroite collaboration entre urologues, radiologues, pathologistes, cytogénéticiens, biologistes moléculaires et oncologues.

Mots clés : Tumeurs du rein ; Épidémiologie ; Incidence ; Facteurs de risque ; Classification histologique

Abstract

Since the last WHO 2004 classification of renal tumors, significant changes have occurred with advances in histopathologic, cytogenetic and molecular understanding. Indeed new entities of several tumors have emerged leading to refinements of the current renal tumor classification system. Moreover, prognosis of metastatic renal carcinomas was significantly improved over the last 6 years by the understanding of the molecular pathogenesis of renal carcinomas, which led to the development of angiogenic targeted therapeutics.

Keywords: Renal tumors; Epidemiology; Incidence; Risk factors; Histologic classification

Le cancer du rein représente environ 3 % de l'ensemble des cancers en Europe et se situe au septième rang des cancers en France (sixième cancer le plus fréquent chez l'homme, neuvième cancer chez la femme). En 2012, il occupait le neuvième rang de la mortalité par cancer [1]. Son incidence est en augmentation croissante depuis

ces 30 dernières années, en raison en particulier des progrès récents de l'imagerie et de l'augmentation consécutive des diagnostics fortuits avec en 2012 environ 12 000 nouveaux cas diagnostiqués en France, et pour la même année environ 4000 décès liés au cancer. Ainsi en France, les taux annuels moyens d'évolution de l'incidence du cancer du rein entre 1980 et 2012 étaient de +2 % et +1,7 % respectivement chez l'homme et la femme [2]. La progression du nombre de décès par cancer du rein était de +6,3 % entre 1997 et 2002 [3].

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme. Le taux d'incidence atteint un maximum entre 70 et 74 ans chez l'homme et entre 75 et 79 ans chez la femme [2]. Ce cancer survient plus souvent chez l'homme que chez la femme avec un ratio de 2/1.

Près de 55 % des cancers du rein sont diagnostiqués à un stade localisé, 2 % à un stade localement avancé et 25 % à un stade d'emblée métastatique sans qu'il y ait de relation entre le sexe et l'extension de la maladie. Par ailleurs, 20 à 30 % des patients développeront des métastases au cours de l'évolution de la maladie.

Le taux de survie dépend principalement du stade tumoral : il est de 95 % à cinq ans pour les petites tumeurs localisées mais ne dépasse pas 5 à 10 % en cas de maladie métastatique. Avec une survie relative de 63 % à cinq ans, le cancer du rein se situe néanmoins dans une position plutôt favorable [3].

Les facteurs de risque du cancer du rein sont l'âge, le sexe masculin, la maladie héréditaire de Von Hippel-Lindau (VHL) – maladie à transmission autosomique dominante liée à des anomalies du gène *VHL* situé sur le bras court du chromosome 3 (délétion et/ou mutation et/ou hyperméthylation du promoteur) –, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale terminale avec dialyse d'autant plus qu'elle date de plus de cinq ans, et le tabac.

Les facteurs pronostiques dépendent de critères clinicobiologiques et histopathologiques. Sur le plan clinique sont reconnus comme facteurs pronostiques : l'état général préthérapeutique du patient pouvant être évalué selon l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), la présence de symptômes initiaux, le nombre et la localisation des sites métastatiques, la rapidité d'évolution de la maladie, et sur le plan biologique, la calcémie corrigée, les LDH, la CRP, la numération plaquettaire, le taux de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation et l'hémoglobininémie [4]. Les facteurs pronostiques histologiques seront développés dans le chapitre 4 (critères du stade pTNM, grade de Fuhrman, composante sarcomatoïde/rhabdoïde). L'ensemble de ces critères est utilisé au sein de nomogrammes prédictifs qui incluent tous des facteurs histologiques : nomogrammes postopératoires du risque de récurrence du cancer rénal localisé (nomogramme de Kattan : symptômes au diagnostic, taille tumorale, invasion vasculaire, nécrose tumorale, grade de Fuhrman et stade pT), nomogrammes postopératoires de la survie spécifique du cancer rénal localisé ou localement avancé (modèle de l'UISS [UCLA Integrated Staging System] reprenant l'ECOG PS, le grade de Fuhrman, et le stade pT ou modèle SSIGN [Stage Size Grade Necrosis] reprenant le stade pT, le grade de Fuhrman, la nécrose tumorale et la taille tumorale) [5–7]. Le modèle actuellement le plus utilisé en termes d'estimation de la survie spécifique est le modèle de Karakiewicz qui inclut le stade pT, le grade de Fuhrman, la taille tumorale et les symptômes au diagnostic [8].

Quant à la prise en charge thérapeutique du cancer du rein, elle a été modifiée ces dernières années par la meilleure compréhension des voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse de ces tumeurs avec l'émergence de thérapies ciblées anti-angiogéniques dans les formes métastatiques [9].

Références

1. European Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2009 (<http://eu-cancer.iarc.fr>)
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. InVs 2013 <http://www.invs.sante.fr>.
3. Raynal G, Bernhard JC. Mortalité prématurée par cancer urologique : le rein en première ligne. *Prog Urol* 2007;17:260–1.
4. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;1:54–63.
5. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63–7.
6. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;15:3316–22.
7. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395–400.
8. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;10:1316–22.
9. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2321–6.

1 Oncogénétique : syndromes héréditaires prédisposant au cancer du rein

Hereditary renal cancer syndromes

Sophie Lejeune

Praticien hospitalier, service de génétique clinique, CHRU,
avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

mail : sophie.lejeune@chru-lille.fr

Résumé

Les formes héréditaires de cancer du rein représentent 2 à 4 % des cancers du rein et, à ce jour, plus de dix syndromes de prédisposition ont été décrits. Les quatre principaux syndromes sont la maladie de Von Hippel-Lindau, le cancer papillaire rénal héréditaire, la léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal et le syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Les autres syndromes comprennent certaines phacomatoses (sclérose tubéreuse de Bourneville et syndrome de Cowden), des syndromes endocriniens (syndrome des paragangliomes et des phéochromocytomes héréditaires lié à *SDHB*, hyperparathyroïdie avec tumeur des mâchoires liée à *CDC73* et syndrome lié au gène *HNFI1B*), deux nouveaux syndromes de prédisposition au cancer du rein et au mélanome liés aux gènes *MITF* et *BAP1* et enfin les syndromes liés aux réarrangements du chromosome 3. Outre la description génétique, nous passerons en revue dans ce chapitre les principales manifestations cliniques de chacun de ces syndromes, avec une description plus détaillée des manifestations rénales. Il est en effet important de ne pas méconnaître une éventuelle origine génétique syndromique devant la survenue d'un cancer du rein, dans l'intérêt des patients et de leurs familles.

Mots clés : Cancer ; Rein ; Héréditaire ; Oncogénétique

Abstract

Hereditary renal cancers comprise approximately 2 to 4% of renal cell carcinomas. More than ten hereditary renal cancer syndromes have been described. The four main syndromes are Von Hippel-Lindau disease, hereditary papillary renal carcinoma, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and Birt-Hogg-Dubé syndrome. Additional hereditary kidney cancer syndromes comprise two phacomatosis (tuberous sclerosis complex and Cowden syndrome), endocrine syndromes (*SDHB*-associated

hereditary paraganglioma/phaeochromocytoma, hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome, and *HNFB*-associated syndrome), two new syndromes predisposing to renal cancer and melanoma (due to *MITF* and *BAP1* mutations), and constitutional chromosome 3 translocations syndrome. These hereditary renal cancer syndromes will be described with an emphasis on kidney cancer, clinical criteria and molecular pathway. Knowledge of these syndromes is important for a better management of patients with renal carcinoma, and in the interest of their families.

Keywords: Hereditary; Renal; Cancer; Oncogenetic

Le cancer du rein représente en Europe 2 % des cancers de l'adulte. Si la plupart des cancers du rein sont d'origine sporadique et multifactorielle (les facteurs de risque identifiés étant le tabac, l'obésité, l'hypertension, certains facteurs chimiques, certaines maladies rénales chroniques...), on estime que 2 à 4 % d'entre eux sont génétiquement déterminés, en lien avec un gène majeur de prédisposition. On parle alors de cancer rénal héréditaire.

À ce jour, plus de dix syndromes de prédisposition au cancer rénal ont été décrits, les quatre principaux syndromes étant la maladie de Von Hippel-Lindau, le cancer rénal papillaire héréditaire, la léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal et enfin le syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Le risque de cancer rénal associé y est variable, constituant parfois la manifestation principale du syndrome, ou alors n'en représentant qu'une forme atypique.

1.1 Les quatre principaux syndromes responsables de cancer du rein héréditaire

1.1.1 La maladie de Von Hippel-Lindau

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) constitue le plus fréquent des syndromes de prédisposition au cancer rénal [1]. C'est une maladie multisystémique autosomique dominante, dont l'incidence estimée est de 1/35 000 naissances. La pénétrance est très élevée, de l'ordre de 90 % à 65 ans, et les principales manifestations cliniques sont les suivantes : hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine (60–80 %), cancers du rein à cellules claires (75 %), phéochromocytomes (25 %), tumeurs pancréatiques (10–15 %) et tumeurs du sac endolymphatique (~10 %). L'atteinte kystique rénale et pancréatique est très fréquente (75 %). Enfin, la présence de cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large est possible [2].

La maladie de Von Hippel-Lindau est responsable d'environ 1 % des cancers rénaux. Inversement, près de 75 % des patients atteints d'une maladie de VHL développeront au cours de leur vie un cancer du rein, ce qui représente pour ces patients une importante cause de décès. L'âge moyen de survenue du cancer rénal est de 40 ans [3]. Il s'agit toujours de carcinomes à cellules claires se présentant en général sous la forme de tumeurs multiples et bilatérales, solides ou mixtes, souvent développées au sein de kystes rénaux multiples. Certains de ces kystes constituent d'ailleurs de vraies lésions

prénéoplasiques, avec des éléments dysplasiques, voire des lésions de carcinome in situ au sein de leur épithélium. La présence de kystes rénaux est donc reconnue comme un facteur de risque de cancer rénal chez ces patients [4]. À noter que la survenue d'un cancer du rein pouvant révéler le syndrome, le diagnostic de maladie de VHL est systématiquement évoqué chez un patient présentant un carcinome rénal à cellules claires avant 40 ans.

Le suivi régulier des patients atteints de VHL (par TDM ou IRM) permet en général un diagnostic précoce de tumeurs asymptomatiques ; la révélation par des douleurs ou une hématurie est désormais rare. La croissance de ces tumeurs est lente, de l'ordre de 2 cm par an en moyenne, plus lente que celle des carcinomes à cellules claires sporadiques ; de plus, le risque de métastases à distance est exceptionnel pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm [5]. Cela permet donc de proposer une stratégie de surveillance pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm [6] ; une prise en charge chirurgicale basée sur une stratégie de néphrectomie partielle étant recommandée dès que la taille de la tumeur est supérieure à 3 cm. Les techniques ablatives (radiofréquence ou cryoablation) représentent désormais pour certains patients une alternative à la chirurgie, d'autant que la nécessité d'interventions itératives n'est pas rare au vu du risque élevé de récurrence locale. À noter que lorsque la néphrectomie bilatérale devient inévitable, la transplantation rénale peut être discutée.

La maladie de VHL est due à une altération constitutionnelle du gène *VHL*, gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 3 (3p25-26). La fonction principale de la protéine VHL est de favoriser la dégradation dans le protéasome du facteur de transcription HIF1 α (*hypoxia inducible transcription factor*), lui-même favorisant l'activation de gènes impliqués dans l'angiogenèse, le métabolisme et l'apoptose, notamment en condition d'hypoxie tissulaire. En cas d'inactivation du gène *VHL*, on observe alors une stimulation de l'angiogenèse et de la tumorigenèse [7].

1.1.2 Le cancer papillaire rénal héréditaire (HPRC)

Le cancer rénal papillaire héréditaire (OMIM 164860) est un syndrome rare, de transmission autosomique dominante, et dont l'incidence n'est pas clairement établie.

Les patients présentant ce syndrome développent, avec une pénétrance de l'ordre de 90 % à 80 ans, des tumeurs rénales papillaires multiples et bilatérales, allant de lésions microscopiques (jusqu'à 1000 lésions microscopiques décrites dans un seul rein) à des carcinomes évolués et symptomatiques [8]. Il s'agit toujours de carcinomes papillaires de type 1, le plus souvent de bas grade (grade de Fuhrmann 1–2). La petite taille des lésions associée à leur hypovascularisation rend le diagnostic par imagerie souvent difficile. La TDM reste néanmoins l'examen de choix, montrant alors des lésions ne prenant pas le contraste. L'âge moyen d'apparition des tumeurs rénales est compris entre 50 et 70 ans, mais des cas de survenue plus précoces ont déjà été rapportés [9]. Néanmoins, à ce jour, aucun cas n'a été décrit chez l'enfant. Rappelons enfin qu'il n'y a pas d'autres manifestations cliniques ou tumorales associées à ce syndrome.

Le gène responsable est le gène *MET*, proto-oncogène localisé en 7q31.2-31.3, codant le récepteur de surface de l'HGF (*hepatocyte growth factor*). Les mutations

entraînent une activation constitutive du domaine tyrosine kinase du récepteur (mutations gain de fonction), conduisant à une activation de la prolifération cellulaire [10].

1.1.3 La léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal (ou hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma [HLRCC]) (OMIM 605839)

Variante phénotypique de la « léiomyomatose cutanée multiple » (OMIM 150800) ou du syndrome de Reed (léiomyomes cutanés et utérins), la léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal est un syndrome autosomique dominant de description assez récente (2001) [11] se caractérisant par le développement de tumeurs bénignes des muscles lisses (léiomyomes) de localisation cutanée et/ou utérine, associées à un risque de cancer rénal.

Le risque de cancer rénal est chez ces patients de l'ordre de 20 % avec un âge moyen au diagnostic plus précoce (36–39 ans). Contrairement aux autres syndromes de prédisposition, il s'agit en général d'une tumeur rénale unique, agressive, de grade élevé (Fuhrman 3–4), le plus souvent de type papillaire de type 2 [12], mais des carcinomes des tubes collecteurs ont également été rapportés. Quel que soit le type histologique, les cellules tumorales sont marquées par la présence d'un grand nucléole éosinophile avec halo périnucléolaire. Le pronostic de ces tumeurs est mauvais, et la majorité des patients décèdent d'une évolution métastatique dans les cinq ans suivant le diagnostic. À noter que des kystes rénaux peuvent précéder l'apparition du cancer rénal, et en constituent probablement un facteur de risque.

Les léiomyomes cutanés touchent environ 75 % des patients ayant un syndrome HLRCC. Ils apparaissent classiquement entre les deuxième et quatrième décennies et se caractérisent par des nodules ou des papules de la même couleur que la peau ou de couleur rouge brunâtre, de 0,5 à 2 cm de diamètre, localisés préférentiellement sur le tronc et les membres. Les lésions peuvent être isolées ou regroupées, et ont une localisation segmentaire ou disséminée. Elles sont en général sensibles à la pression ou au froid. On note enfin une grande variabilité inter- et intrafamiliale [13]. La dégénérescence sarcomateuse est très rare.

Les léiomyomes utérins surviennent chez plus de 90 % des femmes ayant un syndrome HLRCC, et sont souvent multiples et de grande taille. Le recours à une hystérectomie précoce est fréquent, en raison des méno-métrorragies et des douleurs pelviennes souvent associées [14]. L'évolution sarcomateuse est également très rare.

Le syndrome HLRCC est dû à des mutations hétérozygotes du gène *FH*, localisé en 1q42.3-43, codant la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale catalysant la conversion du fumarate en malate [15]. Il intervient dans la voie HIF, l'accumulation intracellulaire de fumarate entraînant une stabilisation du HIF- α , comme dans la maladie de VHL. À noter que les mutations bi-alléliques du gène *FH* sont responsables d'une maladie métabolique, le déficit en fumarase ou acidurie fumarique, de présentation précoce et peu spécifique (hypotonie, retard psychomoteur, convulsions, difficultés respiratoires, malformations cérébrales) et de transmission autosomique récessive.

1.1.4 Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (OMIM 135150), du nom des trois médecins canadiens l'ayant décrit en 1977, est une génodermatose rare, autosomique dominante, dont l'incidence est estimée à environ 1/200 000. Il associe des lésions cutanées spécifiques, des kystes pulmonaires plus ou moins associés à des épisodes de pneumothorax spontané, et un risque élevé de tumeurs rénales. L'expressivité est variable au sein d'une même famille [16].

Le risque de tumeur rénale chez ces patients peut atteindre 30 % dans certaines séries [17] avec un âge moyen au diagnostic de 48 ans (31–71 ans). Les tumeurs les plus fréquentes sont des tumeurs hybrides (67 %) avec un contingent mixte d'oncocytome et de cellules chromophobes. Viennent ensuite les carcinomes à cellules chromophobes (23 %), les carcinomes à cellules claires (7 %), les oncocytomes (3 %) et enfin beaucoup plus rarement les carcinomes papillaires [18]. Plusieurs types histologiques peuvent être rencontrés chez le même patient, parfois au sein du même rein.

Les lésions cutanées, présentes dans 75 à 90 % des cas, sont classiquement la première manifestation du syndrome, apparaissant dès la troisième ou quatrième décennie, et ayant tendance à augmenter en taille et en nombre avec le temps. Parmi la triade cutanée décrite initialement associant fibrofolliculomes, trichodiscomes (nom également donné à l'angiofibrome lorsqu'il survient dans un contexte de BHD) et acrochordons, seuls les fibrofolliculomes sont caractéristiques du BHD. Ils se présentent en général sous la forme de papules multiples blanchâtres, de 1 à 3 mm, localisées préférentiellement sur le nez, les joues, le cou et parfois la partie supérieure du tronc. Lorsqu'elles sont multiples, les lésions cutanées peuvent entraîner un préjudice esthétique ; en revanche, elles ne revêtent aucun caractère de malignité [16].

Enfin, l'atteinte pulmonaire est une manifestation majeure du syndrome, puisque plus de 90 % des patients présentent des kystes pulmonaires après l'âge de 60 ans. L'atteinte est souvent multiple et bilatérale avec un risque élevé de pneumothorax ; 30 % des patients feront au moins un épisode de pneumothorax au cours de leur existence [19].

Enfin, d'autres manifestations ont déjà été rapportées, notamment la survenue de polypes et de cancers colorectaux, pouvant justifier une surveillance digestive régulière [20].

Le gène responsable du syndrome de BHD est le gène *FLCN* situé en 17p11.2, qui code la folliculine. Cette protéine joue un rôle suppresseur de tumeur et est impliquée dans la régulation de l'AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) et dans la voie de signalisation mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Un *hot-spot* mutationnel est présent dans l'exon 11 (55 % des mutations).

1.2 Les phacomatoses associées à une prédisposition au cancer du rein

Les phacomatoses constituent un groupe varié de plusieurs maladies génétiques caractérisées par une atteinte neurocutanée, relevant d'une anomalie du développement du tissu ectodermique.

1.2.1 La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La sclérose tubéreuse de Bourneville (OMIM191100) est un syndrome neurocutané génétique caractérisé par le développement d'hamartomes dans différents organes, principalement le cerveau, la peau, les reins, le foie, les poumons et le cœur. Son incidence est de l'ordre de 1/6000 à 1/10 000. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, de pénétrance élevée et d'expressivité variable.

Outre les manifestations classiques de ce syndrome qui associe des lésions cutanées spécifiques (angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses), des manifestations cérébrales (nodules sous-épendymaires, tubères corticaux multiples), des rhabdomyomes cardiaques, des hamartomes rétiens ou une possible lymphangioléiomyomatose pulmonaire, l'atteinte rénale est très fréquente (50 à 80 % des cas) [21]. Les lésions rénales typiques sont les angiomyolipomes, présents dans 75 à 80 % des cas après l'âge dix ans, et les kystes. Les carcinomes rénaux sont assez rares (1 à 4 % des patients), mais de survenue précoce (âge médian : 28 ans). Le type histologique le plus fréquent est le carcinome à cellules claires, mais des carcinomes papillaires et des oncocytomes sont parfois rapportés [21].

Deux gènes sont impliqués dans la survenue de la STB, le gène *TSC1* localisé en 9q34 et codant l'hamartine, et le gène *TSC2* localisé en 16p13 et codant la tubérine. Ces deux protéines forment un hétérodimère, inhibant la sérine-thréonine kinase mTOR, élément majeur de régulation de la croissance et de la prolifération cellulaires.

1.2.2 Le syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden (OMIM 158350) est une maladie rare, de transmission autosomique dominante, dont la prévalence estimée est de l'ordre de 1/300 000 naissances. Il se caractérise par des hamartomes multiples de localisations diverses : peau, sein, thyroïde, utérus et tube digestif. Des critères diagnostiques, classés en trois catégories (pathognomoniques, majeurs et mineurs), ont été établis en 2000 [22] et sont revus chaque année par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Les signes pathognomoniques associent des lésions cutanées (trichilemmomes, lésions papillomateuses et kératose acrale) et le syndrome de Lhermitte-Duclos. La macrocéphalie est un signe majeur du syndrome. Il en est de même pour le risque augmenté de tumeurs malignes, principalement du sein (risque de 80 %), de la thyroïde (cancer de type folliculaire ++, risque de l'ordre de 35 %), et de l'endomètre (risque de 25 à 30 %) [23]. Enfin, parmi les signes mineurs, outre la survenue de diverses tumeurs bénignes cutanées (lipome, fibrome), thyroïdiennes (goitre multinodulaire), mammaires (dysplasie fibrokystique), digestives (hamartomes, adénomes) ou utérines (fibromes), on note un risque augmenté de cancer rénal. Le risque de cancer rénal est de l'ordre de 35 %, significatif à partir de 40 ans, le type histologique le plus fréquent étant le carcinome papillaire [24].

Le gène responsable du syndrome est le gène *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) localisé en 10q23.31. La protéine PTEN appartient à une sous-classe de phosphatases. Elle agit notamment sur le phospho-inositide-3,4,5-triphosphate, et intervient dans la voie de signalisation PI3K/AKT.

1.3 Les syndromes endocriniens associés à un risque héréditaire de cancer du rein

1.3.1 *Le syndrome des paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires liés à SDHB (OMIM 115310)*

Les paragangliomes et les phéochromocytomes sont des tumeurs rares, qui se développent aux dépens de la médullosurrénale et des ganglions sympathiques et parasympathiques. La génétique de ces tumeurs a fait des progrès considérables durant ces dernières années, conduisant à l'identification d'une dizaine de gènes de prédisposition, impliqués dans près de la moitié des cas. C'est ainsi qu'a été décrit le rôle de la succinate déshydrogénase (SDH) ou complexe II mitochondrial [25,26]. Il s'agit d'un complexe protéique, composé de deux sous-unités catalytiques (SDHA et SDHB) et de deux sous-unités d'ancrage (SDHD et SDHC), impliqué dans le cycle de Krebs et favorisant la dégradation de HIF1 α . Des mutations des gènes *SDHB*, *SDHC* et *SDHD* ont été décrites dans des formes génétiques de paragangliomes et de phéochromocytomes. Seules les mutations de *SDHB* sont associées à un risque augmenté de tumeurs rénales [27] : carcinomes à cellules claires, carcinomes à cellules chromophobes et oncocytomes [28]. À noter que des mutations de *SDHB* ont été décrites dans des formes familiales de cancer rénal, sans antécédent de paragangliome et/ou de phéochromocytome.

1.3.2 *L'hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires (OMIM 145001)*

Ce syndrome rare, autosomique dominant, se caractérise par une prédisposition à l'hyperparathyroïdie primaire causée par un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens ou plus rarement par un carcinome parathyroïdien (15 % des cas), associée à la présence de multiples fibromes des mâchoires [29]. Des tumeurs utérines bénignes (adénofibromes, léiomyomes) ou malignes (sarcomes) sont rapportées chez plus de 75 % des patientes. L'atteinte rénale est fréquente et présente dans 15 % des cas : reins polykystiques, hamartomes rénaux, tumeurs de Wilms tardives, adénomes corticaux et carcinomes rénaux papillaires.

Le gène responsable de ce syndrome est le gène *CDC73* (*cell division cycle protein 73 homolog*), également appelé *HRPT2* (hyperparathyroïdie de type 2), agissant comme un gène suppresseur de tumeur. Il code la parafibromine, qui interagit avec la β -caténine pour former une partie d'un complexe ARN polymérase qui inhibe le proto-oncogène *c-myc* [30].

1.3.3 *Le syndrome lié au gène HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B)*

De transmission autosomique dominante, le syndrome résultant d'une mutation de ce gène, initialement dénommé « kystes rénaux et diabète » combine une atteinte rénale et extrarénale.

La néphropathie constitue l'atteinte la plus fréquente et se présente sous des formes très diverses. Elle peut être diagnostiquée dès l'enfance (kystes, insuffisance rénale), voire en période anténatale (reins hyperéchogènes ou dysplasie kystique). À l'âge adulte, il s'agit d'une néphropathie tubululo-interstitielle chronique, avec perte lente de la fonction rénale. La survenue possible d'un carcinome rénal (carcinome à cellules chromophobes), bien que rare, justifie une surveillance régulière [31].

L'atteinte extrarénale concerne le pancréas (diabète MODY-5, insuffisance pancréatique), le foie (altérations fluctuantes) et l'appareil génital (utérus bicorne chez la femme, agénésie des canaux déférents chez l'homme).

HNF1B est un gène codant un facteur de transcription impliqué dans le développement de l'appareil urogénital, du pancréas et du foie. En dehors du gène *FXYD2* impliqué dans le transport tubulaire du magnésium, ces gènes cibles sont pour l'instant mal connus.

1.4 Les nouveaux gènes de prédisposition : mélanomes et cancers du rein

L'incidence du mélanome augmente régulièrement en France. Outre les facteurs environnementaux (exposition solaire) et certains facteurs phénotypiques (pigmentation, nombre élevé de nævi), des gènes de prédisposition tels que les gènes *CDKN2A* et *CDK4* constituent des facteurs de risque bien connus actuellement (mélanome ± pancréas). Des études épidémiologiques ont par ailleurs montré qu'il existait parfois un lien entre mélanomes et cancers du rein.

1.4.1 Le gène *MITF* (OMIM 614456)

C'est ainsi qu'en 2011, une mutation récurrente du gène *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*) a été identifiée dans des familles touchées par des mélanomes et des cancers du rein [32,33]. Il s'agit de la mutation E318K, mutation activatrice altérant un site consensus de sumoylation, domaine très conservé de la protéine, ayant un rôle dans la localisation cellulaire de la protéine, sa stabilité et son activité transcriptionnelle. Ce variant est retrouvé chez une personne sur 165 en population générale et est cinq fois plus fréquent en France chez les sujets atteints de mélanome. Il appartient à la classe des variants associés à un risque intermédiaire de mélanome (X2 à X5). Un risque associé de cancer du pancréas a également été suggéré [34], le spectre tumoral restant à être défini. Par ailleurs, il s'agit du premier facteur génétique identifié commun au mélanome et au cancer du rein. *MITF* code un facteur de transcription de la super-famille MYC, qui joue un rôle clé dans l'homéostasie mélanocytaire. Au niveau rénal, il stimule la transcription du facteur HIF1 α , gène cible clé de la cancérogenèse rénale. À noter que des mutations inactivatrices de ce gène sont responsables du syndrome de Waardenburg de type 2A (surdité, anomalie de la pigmentation).

1.4.2 Le gène BAP1 (*BRCA-associated protein*)

Des études récentes ont montré que des mutations du gène *BAP1* sont responsables d'un nouveau syndrome de prédisposition tumorale (OMIM 614327), de transmission autosomique dominante, caractérisé par la survenue dès l'enfance de lésions cutanées mélanocytaires atypiques, puis par l'existence à l'âge adulte d'une prédisposition aux mésothéliomes, aux mélanomes de l'uvée, aux mélanomes cutanés, et à un moindre degré aux cancers du rein.

Initialement décrites dans des formes familiales de mésothéliomes pleuraux non liées à une exposition à l'amiante [35], les mutations de ce gène sont responsables de manifestations cutanées bénignes caractéristiques : les tumeurs mélanocytaires atypiques (MBAIT pour *melanocytic bap1-mutated atypical intradermal tumors*) [36]. Ces lésions cutanées apparaissent au cours de la deuxième décennie, et sont souvent multiples (jusqu'à 50 lésions). De la même couleur que la peau à brun-rouge, elles mesurent 5 mm en moyenne. Elles revêtent un aspect histologique particulier avec de larges vésicules nucléaires de taille inégale, « spitzoïdes ». L'étude de l'expression de BAP1 en immuno-histochimie est possible, une perte d'expression nucléaire de BAP1 étant en faveur de l'existence d'une mutation constitutionnelle du gène.

Le risque accru de mélanomes de l'uvée et de mélanomes cutanés nécessite chez ces patients une surveillance particulière.

D'autres tumeurs solides ont été rapportées. Un lien a été établi avec un risque augmenté de carcinome rénal [37] mais le spectre tumoral associé aux mutations de *BAP1* reste encore à être défini.

Le gène *BAP1*, localisé en 3p21.3, code une déubiquitylase qui, par son interaction avec d'autres complexes multiprotéiques, peut être impliquée dans des étapes clés de la régulation cellulaire, telles que le contrôle du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire et la réponse aux altérations de l'ADN. Le large spectre tumoral potentiellement associé à une perte de fonction de BAP1 laisse suggérer un rôle majeur de ce gène dans la croissance des cellules cancéreuses.

1.5 Les réarrangements du chromosome 3

Les translocations constitutionnelles équilibrées du chromosome 3 (OMIM 603046 et 144700) représentent une cause rare de carcinome rénal à cellules claires héréditaire. Treize translocations ont déjà été décrites, sept d'entre elles étant associées à une forme familiale de carcinome rénal [38]. La prédisposition au cancer du rein résultant de ces translocations peut être due à la perte de fonction d'un ou de plusieurs gènes situés au niveau des points de cassure, gènes impliqués directement ou indirectement (régulation à distance d'autres gènes) dans la cancérogenèse rénale. Elle peut également résulter d'une instabilité du chromosome 3, et constituer alors un modèle de tumorigenèse en trois coups :

- présence d'une translocation constitutionnelle du chromosome 3 ;
- perte somatique d'une partie du bras court du chromosome 3 par non-disjonction ;

- acquisition de mutations somatiques sur l’un des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la tumorigénèse rénale situé en 3p, comme par exemple le gène *VHL*.

1.6 Les formes familiales de cancers du rein à cellules claires

Elles se définissent par la survenue d’au moins deux cancers du rein à cellules claires, dans une même branche de la famille, sans prédisposition génétique identifiée. Dans ces formes familiales, il s’agit en général de tumeurs uniques survenant entre 50 et 70 ans. Une origine multigénique est envisagée.

1.7 Conclusion

Les formes héréditaires de cancer du rein revêtent des présentations cliniques variées, qu’il est important d’identifier pour optimiser la prise en charge multidisciplinaire du patient et le cas échéant de ses apparentés. Dans ce cas, le recours à une consultation d’oncogénétique est indiqué afin de préciser le diagnostic clinique et moléculaire, ainsi que le conseil génétique familial. Par ailleurs, l’étude de ces formes héréditaires a permis une meilleure compréhension des voies de signalisation moléculaire impliquées dans la cancérogenèse rénale, ouvrant ainsi la porte à de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

1.8 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu’il faut retenir »			
Maladie	Gène Localisation Fonction protéique	Cancer rénal – Risque % – Histologie – Nombre de tumeurs – Âge moyen	Autres manifestations cliniques
VHL	<i>VHL</i> 3p25-26 Dégradation de HIF1α	– 75 % – Cellules claires – Multiples et bilatérales – 40 ans	Hémangioblastomes SNC et rétine, phéochromocytomes, tumeurs rénales kystiques et endocrines, tumeurs du sac endolymphatique, cystadénomes de l’épididyme ou du ligament large
Cancer papillaire rénal héréditaire	<i>MET</i> 7q31.2-31.3 Récepteur de surface de l’HGF	– 90 % – Papillaire type 1 – Multiples ++, bilatérales – 50–70 ans	Aucun

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir » (*suite*)

Maladie	Gène Localisation Fonction protéique	Cancer rénal – Risque % – Histologie – Nombre de tumeurs – Âge moyen	Autres manifestations cliniques
Léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal	<i>FH</i> 1q42.3-43 Dégradation de HIF1 α	– 20 % – Papillaire type 2 ++, des tubes collecteurs – Lésion unique, agressive – 36–39 ans	Léiomyomes utérins et cutanés
Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i> 17p11.2 Régulation de AMPK/régulation mTOR	– 30 % – tumeurs hybrides ++, cellules chromophobes +, cellules claires, papillaires, oncocytomes – 48 ans	Lésions cutanées +++ (fibrofolliculomes, trichodiscomes, acrochordons), kystes pulmonaires +++ et pneumothorax spontané, polypes et cancer du colon
Sclérose tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1</i> et <i>TSC2</i> 9q34 et 16p13 Inhibition de mTOR	– ~80 % – Angiomyolipomes +++ Carcinomes à cellules claires, papillaires, oncocytomes – Dès 10 ans	Lésions cutanées (angiofibromes, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses), cérébrales (tubères corticaux, nodules sous-épendymaires), rhabdomyome, lymphangio-léiomyomatose, hamartomes rétiens
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i> 10q23.31 Voie de signalisation PI3K/AKT/ mTOR	– 35 % – Papillaire – > 40 ans	Lésions cutanées (trichilemmomes, papillomes, kératose acrale), syndrome de Lhermitte-Duclos, risque de cancer du sein, de la thyroïde, de l'endomètre
Paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires liés à SDHB	<i>SDHB</i> 1p36 Dégradation de HIF1 α	– ? – Cellules claires, cellules chromophobes et oncocytomes – Dès 25 ans	Paragangliomes et phéochromocytomes

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir » (*suite*)

Maladie	Gène Localisation Fonction protéique	Cancer rénal – Risque % – Histologie – Nombre de tumeurs – Âge moyen	Autres manifestations cliniques
Hyperparathyroïdie avec tumeur des mâchoires	<i>CDC73/HRPT2</i> 1q24.32 Interaction avec β -caténine, inhibition de c-myc	– 15 % – carcinomes papillaires, hamartomes, néphroblastome tardif	Adénome ou carcinome parathyroïdien, fibromes des mâchoires, tumeurs utérines bénignes ou malignes (sarcomes)
Syndrome dû à <i>HNF1B</i>	<i>HNF1B</i> 17q12 Gènes cibles ?	– Rare – Cellules chromophobes	Néphropathie tubululo-interstitielle, diabète MODY-5, atteinte hépatique et génitale
Syndrome dû à <i>MITF</i>	<i>MITF</i> 3p14.1-p12.3 Stimulation HIF1 α	À définir	Mélanome, cancer du pancréas, spectre tumoral ?
Syndrome dû à <i>BAP1</i>	<i>BAP1</i> 3p21.3	À définir	Mésothéliomes, lésions cutanées mélanocytaires atypiques, mélanomes de l'uvée et de la peau, spectre tumoral ?

Références

1. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):563–72.
2. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361(9374):2059–67.
3. Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007;28(2):143–9.
4. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19(6):617–23.
5. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Weiss GH, Alexander RB, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(6):1229–34.
6. Meister M, Choyke P, Anderson C, Patel U. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in Von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol* 2009;64(6):589–600.
7. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:145–73.

8. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med* 2010;61:329–43.
9. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine-kinase domain of the MET proto-oncogene. *J Urol* 2004;172:1256–61.
10. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine-kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 2007;16:68–73.
11. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(6):3387–92.
12. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1578–85.
13. Badeloe S, Frank J. Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomatosis. *Eur J Dermatol* 2009;19(6):545–51.
14. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011;10(2):397–411.
15. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003;73:95–106.
16. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1199–206.
17. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321–31.
18. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* 2005;173:1482–6.
19. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(10):1044–53.
20. Kluger N, Giraud S, Coupier I, Avril MF, Dereure O, Guillot B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families. *Br J Dermatol* 2010;162(3):527–37.
21. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345–56.
22. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828–30.
23. Tan MH, Mester J, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in Individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400–7.
24. Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology* 2012;79:1187.
25. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287(5454):848–51.
26. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;26(3):268–70.
27. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(17):1260–2.

28. Henderson A, Douglas F, Perros P, Morgan C, Maher ER. SDHB-associated renal oncocytoma suggests a broadening of the renal phenotype in hereditary paragangliomatosis. *Fam Cancer* 2009;8(3):257–60.
29. Haven CJ, Wong FK, van Dam EW, van der Juijt R, van Asperen C, Jansen J, et al. Agenotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1449–54.
30. Lin L, Zhang JH, Panicker LM, Simonds WF. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(45):17420–5. doi: 10.1073/pnas.0710725105.
31. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guigonis V, Chassaing N, Decramer S. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental disorder and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrol Ther* 2013;9(6):393–7.
32. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, MacGregor S, Zismann V, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 2011;480(7375):99–103.
33. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480(7375):94–8.
34. Ghiorzo P, Pastorino L, Queirolo P, Bruno W, Tibiletti MG, Nasti S, et al. Prevalence of the E318K MITF germline mutation in Italian melanoma patients: associations with histological subtypes and family cancer history. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26(2):259–62.
35. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43(10):1022–5.
36. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):153–9.
37. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d’Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92(6):974–80. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.012.
38. Woodward ER, Skytte AB, Cruger DG, Maher ER. Population-based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(1):52–8.

2 Principes de prise en charge thérapeutique des tumeurs rénales de l'adulte

Therapeutic guidelines for renal tumor of adults

Xavier Leroy^a, Nathalie Rioux-Leclercq^b

^aProfesseur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, Centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France. ^bProfesseur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : xavier.leroy@chru-lille.fr, nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

Au stade localisé, le traitement de référence des cancers du rein est la chirurgie. Une néphrectomie partielle ou élargie sera réalisée en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. Si le patient présente une contre-indication à la chirurgie, en cas de comorbidité importante, ou en présence de tumeurs multiples et/ou bilatérales de petite taille, un traitement ablatif par radiofréquence ou cryothérapie pourra être proposé. En cas de pathologie disséminée multimétastatique, une chirurgie de réduction tumorale par néphrectomie totale et un traitement médical par thérapie ciblée seront associés. En première ligne dans les formes métastatiques, des molécules anti-angiogéniques ciblant les récepteurs à tyrosine kinase comme le sunitinib ou l'axitinib sont indiquées.

Mots clés : Néphrectomie partielle ; Néphrectomie élargie ; Cryothérapie ; Thérapie ciblée

Abstract

Organ-confined tumors are treated by partial or radical nephrectomy. For patients with contraindication to surgery, or for patients with high morbidity, and for those presenting with multiple/bilateral renal tumors, ablative therapies such as radiofrequency or cryoablation can be proposed. Patients with metastatic diseases are treated by radical

nephrectomy and systemic targeted therapy using anti-tyrosin-kinase receptors such as sunitinib and axitinib as first-line treatment.

Keywords: Partial nephrectomy; Radical nephrectomy; Cryotherapy; Targeted therapy

2.1 Introduction

L'incidence du cancer rénal a fortement augmenté ces dernières années, essentiellement en relation avec une proportion significativement plus importante de petites tumeurs découvertes fortuitement. Ces tumeurs sont individualisées au cours d'examens scanographiques ou échographiques réalisés pour une symptomatologie non spécifique ou dans le bilan d'une pathologie autre que rénale [1]. Ainsi, les tumeurs de moins de 4 cm représentaient en 2010, près de 40 % de l'ensemble des tumeurs rénales [2]. La prise en compte de l'intérêt d'une préservation néphronique a également progressé. Ces dix dernières années, les indications et techniques chirurgicales se sont modifiées. Le dogme de la néphrectomie élargie pour toute tumeur du rein a disparu et les techniques de néphrectomie partielle se sont très largement développées et les indications multipliées. D'importants progrès techniques chirurgicaux ont permis ces avancées : chirurgie mini-invasive coelioscopique, chirurgie robot-assistée.

L'autre révolution thérapeutique concernant la prise en charge médicale des cancers du rein métastatiques a été la meilleure compréhension des voies moléculaires de carcinogénèse rénale, en particulier du carcinome à cellules claires, ce qui a permis le développement depuis quelques années des thérapies ciblées dites « anti-angiogéniques ». Ces nouveaux traitements ont révolutionné la thérapeutique des tumeurs évoluées métastatiques en permettant un allongement significatif de la survie des patients [3].

Les principes de prise en charge exposés ci-dessous suivent les recommandations de l'ESMO publiées en 2012 [4].

2.2 Tumeurs localisées (stades pT1 et pT2)

Pour les tumeurs de moins de 7 cm, une néphrectomie partielle est l'option préférentielle. Elle pourra être réalisée par technique ouverte, par voie laparoscopique ou par voie coelioscopique robot-assistée. Si la chirurgie partielle n'est techniquement pas possible en raison de la localisation de la tumeur, une chirurgie radicale par néphrectomie élargie sera effectuée.

Chez les patients trop fragiles pour la chirurgie ou en cas de tumeurs multiples, notamment dans les syndromes génétiques (maladie de Von Hippel-Lindau, syndrome de Birt-Hogg-Dubé...), une approche par des thérapies ablatives locales comme la radiofréquence ou la cryothérapie est possible. Enfin la surveillance active peut être envisagée chez des patients très âgés avec une espérance de vie courte et une tumeur du rein de moins de 4 cm au risque évolutif faible. Dans ces cas, une biopsie peut aider à l'évaluation préthérapeutique.

Pour les tumeurs localisées mesurant plus de 7 cm, une néphrectomie totale est l'option recommandée mais une néphrectomie partielle peut être également discutée si elle est réalisable techniquement.

Chez les patients avec une insuffisance rénale, une tumeur sur rein unique ou des tumeurs bilatérales, une néphrectomie partielle est le standard thérapeutique, indépendamment de la taille de la tumeur, en vue de la préservation néphronique.

Récemment, une analyse de l'évolution de prise en charge chirurgicale entre 2006 et 2010 a montré une augmentation significative du nombre de néphrectomies partielles par laparoscopie sans augmentation de la morbidité ni diminution du contrôle carcinologique.

2.3 Tumeurs localement avancées (stades pT3 et pT4) mais non métastatiques

Dans ce groupe de tumeurs plus agressives, une chirurgie de néphrectomie totale par voie ouverte ou par voie laparoscopique est recommandée. La surrénalectomie n'est pas systématique ni le curage ganglionnaire qui seront effectués en fonction du bilan d'extension locale d'imagerie. Il n'y a pas actuellement d'indication à un traitement adjuvant en dehors d'essais cliniques.

2.4 Tumeurs de la voie excrétrice supérieure

Les tumeurs des cavités pyélocalicielles sont traitées par néphro-urétérectomie.

2.5 Tumeurs rénales métastatiques

Sur le plan local, la néphrectomie est recommandée lorsqu'elle est techniquement faisable et que le patient ne présente pas de contre-indication à la chirurgie, le but étant le contrôle local et la réduction tumorale. Une chirurgie de résection de métastase peut être également indiquée en cas de localisation métastatique unique.

Sur le plan général en cas de maladie disséminée avec métastases multiples, le traitement médical par thérapie ciblée prend toute sa place.

En première ligne des carcinomes à cellules claires métastatiques, chez les patients de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, les thérapies ciblées telles le bévacizumab associé à l'interféron, le sunitinib ou le pazopanib peuvent être utilisées avec comme alternative le sorafénib ou l'interleukine-2. Chez les patients de mauvais pronostic et à haut risque, les molécules ciblant la voie mTOR comme le temsirolimus sont proposées avec comme alternative le sunitinib. Pour les carcinomes non à cellules claires, l'efficacité des thérapies ciblées est souvent plus faible et des essais thérapeutiques sont en cours, notamment pour les carcinomes papillaires et les carcinomes des tubes collecteurs.

En seconde ligne de traitement chez les patients traités par anti-angiogéniques, l'évérolimus et l'axitinib peuvent être proposés. Pour les patients ayant reçu un traitement par cytokines, des inhibiteurs de récepteurs à tyrosine kinase tels que le sorafénib, le sunitinib ou le pazopanib peuvent être employés.

Une troisième ligne de traitement est possible, notamment par l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques.

La chimiothérapie conventionnelle n'a pas d'efficacité reconnue sur le cancer à cellules claires. La radiothérapie peut être utilisée pour le traitement palliatif ou symptomatique de métastases, en particulier osseuses ou cérébrales.

Références

1. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119–32.
2. Bellec L, Thoulouzan M, Soler P, Khedis M, Walschaerts M, Delaunay B, et al. Analyse de l'évolution des pratiques chirurgicales pour la prise en charge des tumeurs primitives du rein dans la période 2006-2010. À propos d'une série de 458 chirurgies consécutives. *Prog Urol* 2012;22:520–8.
3. Patard JJ, Baumert H, Correas JM, Escudier B, Lang H, Long JA, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer du rein. *Prog Urol* 2010;4:S319–339.
4. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Katava V. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:65–71.

3

Prise en charge macroscopique d'une tumeur du rein – Classifications OMS et TNM – Facteurs pronostiques – Place de la biopsie et de l'examen extemporané

Renal tumors : Gross examination – TNM
and WHO classifications – Prognostic
factors – Biopsy and frozen sections

Nathalie Rioux-Leclercq

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie
pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

La prise en charge thérapeutique des cancers du rein, en particulier localement avancés ou métastatiques, s'est modifiée ces dernières années avec un rôle incontournable du pathologiste pour la décision thérapeutique, car il informera l'oncologue du sous-type histologique et des différents facteurs histopronostiques qui lui permettront de choisir le traitement optimal le plus adapté au patient et à sa tumeur. La macroscopie de la pièce opératoire est donc une étape importante du diagnostic, les bons prélèvements macroscopiques permettant un bon diagnostic histologique. Avec l'avènement des thérapies ciblées, le type de prélèvements adressés aux pathologistes s'est également modifié. Ainsi la majorité des tumeurs rénales avant 2005 était opérée par néphrectomie totale. Actuellement avec le nombre croissant de tumeurs du rein découvertes de façon fortuite et/ou de petite taille, le développement de traitements conservateurs ou mini-invasifs et l'apparition des thérapies ciblées dans les tumeurs du rein métastatique, le nombre de tumeurs rénales biopsiées avant décision thérapeutique ne cesse de croître. De plus, depuis la classification OMS 2004, de nouvelles entités histopathologiques ont été définies et doivent être reconnues par le pathologiste.

Mots clés : Macroscopie ; TNM ; Pronostic ; Biopsie

Abstract

For renal carcinomas, the stage is considered as one of the most important prognostic factors for determining patient's outcome. Nephrectomy specimens should be handled appropriately to allow thorough gross examination, adequate sampling, and reporting the stage and other important prognostic parameters to decide the best therapy for the patient. Moreover in recent years, the increasing incidence of incidental small renal masses, the development of conservative and minimally invasive treatments for low-risk renal cell carcinoma, and the discovery of novel targeted treatments for metastatic diseases have provided the rationale for expanding the indications for renal tumour biopsy. Percutaneous biopsy for diagnostic assessment of renal tumors can avoid unnecessary surgeries and support treatment decisions, especially in patients at high-surgical risk, and permits a histologic diagnosis if enough tumor tissue is available.

Keywords: Gross examination; TNM classification; Prognosis; Renal biopsy

3.1 Prise en charge macroscopique d'une tumeur du rein

3.1.1 Néphrectomie totale

Seules les tumeurs localement avancées ou avec embolies dans la veine rénale/veine cave sont traitées par néphrectomie totale avec conservation le plus souvent de la surrénale sauf si suspicion d'extension par contiguïté ou présence d'une métastase surrénalienne.

À l'état frais, il n'y a pas de tumorothèque à visée sanitaire sur les tumeurs rénales (recommandations INCa 2011) mais possibilité selon les centres de réaliser une tumorothèque à visée de recherche sur la tumeur et le rein non tumoral qui seront alors conservés au sein des centres de ressources biologiques (CRB).

L'examen macroscopique doit commencer par l'examen du hile rénal à la recherche d'un thrombus dans la veine rénale ou l'une de ses branches en prélevant d'abord les limites sur la veine rénale, l'artère rénale et l'uretère (dans le cas où la tumeur serait un carcinome urothélial), puis en sectionnant le hile perpendiculairement aux structures vasculaires tous les 2 mm. Deux à trois prélèvements sont faits de façon systématique sur le hile et d'éventuels ganglions lymphatiques sont également prélevés. Des prélèvements multiples sur la tumeur (un prélèvement par centimètre de tumeur) doivent être réalisés afin de préciser au mieux l'extension locale tumorale et de traquer une composante de haut grade de malignité qui se traduira par des zones blanchâtres indurées. Des prélèvements sont préférentiellement réalisés sur la graisse périrénale et hilare à l'interface avec la tumeur, les zones de nécrose, le hile et la veine rénale. Si la tumeur mesure plus de 7 cm, il faudra bien confirmer qu'il n'y a pas d'extension dans la graisse périrénale par des prélèvements sériés à l'interface graisse-tumeur [1].

En cas de tumeurs multiples, la taille de la tumeur principale est prise en compte pour la classification pTNM et le nombre de nodules satellites ainsi que leur taille minimale/maximale est relevé.

En cas de néphrectomie après traitement ciblé anti-angiogénique [2] :

- essayer de faire une photo de la pièce opératoire ;
- utiliser le même protocole macroscopique mais en essayant d'inclure une tranche entière de la tumeur afin d'évaluer au mieux le pourcentage de nécrose tumorale et le pourcentage de tumeur résiduelle.

Toujours prélever le rein non tumoral en particulier après thérapie ciblée pour apprécier d'éventuelles lésions rénales associées (Figure 3.1).

3.1.2 Néphrectomie partielle / tumorectomie

Elle est indiquée pour les tumeurs du rein classées pT2 ou moins. Sur ces pièces opératoires, il n'existe en règle générale que très peu de rein non tumoral et le hile n'est pas présent (absence de veine ou d'artère rénale) mais il peut y avoir présence de graisse hilaire ou périrénale et une partie du bassinnet. Les prélèvements sont réalisés surtout sur la tumeur et à l'interface tumeur-limites et tumeur-graisse périrénale ou graisse hilaire, si elles sont présentes, afin de pouvoir déterminer le sous-type histologique de la tumeur, le grade de Fuhrman, la présence de nécrose tumorale, l'extension locale et la présence d'embolies vasculaires microscopiques.

Les tumeurs de moins de 3 cm ou kystiques doivent être prélevées en totalité. Si la tumeur mesure plus de 3 cm, le pathologiste doit réaliser au minimum un prélèvement par centimètre de tumeur [1].

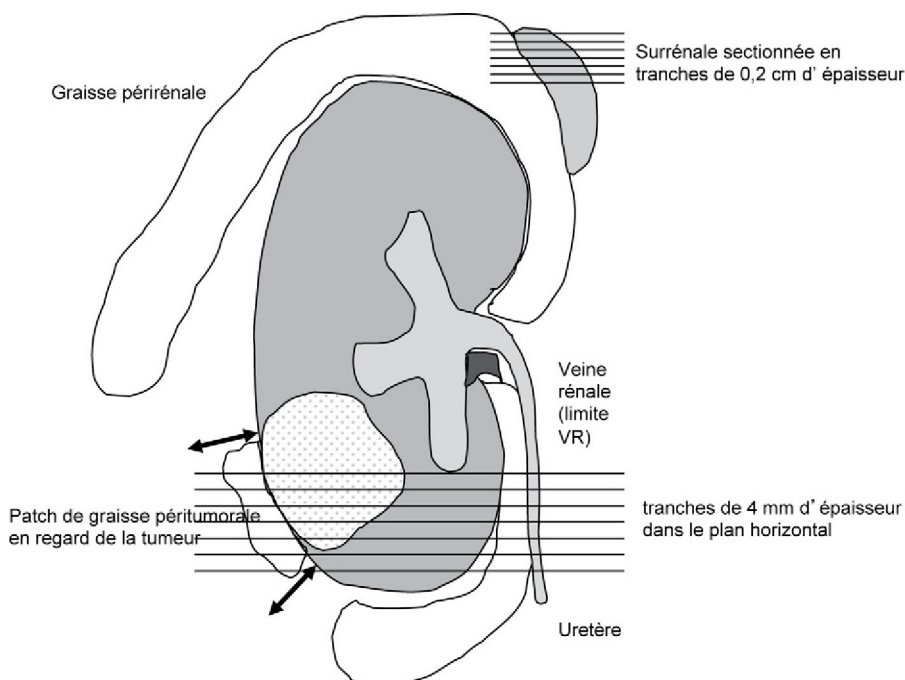


Figure 3.1 Prélèvements macroscopiques à réaliser en cas de néphrectomie totale pour tumeur rénale.

Dans les deux cas de chirurgie, il peut être intéressant de réaliser des appositions et/ou de la congélation pour éventuelles études de cytogénétique ou de biologie moléculaire dans les cas suivants : sujet jeune de moins de 40 ans et tumeur macroscopiquement atypique (suspicion de lymphome ou sarcome).

3.2 Classification OMS

La dernière classification histologique des tumeurs rénales a identifié plus de 40 sous-types histologiques [3]. La classification histologique OMS 2004 des tumeurs du rein tient compte de l’origine de la tumeur, de son aspect histologique et de ses éventuelles anomalies cytogénétiques, en particulier pour les carcinomes. Chez l’adulte, les tumeurs épithéliales définitivement bénignes sont l’adénome papillaire (taille < 0,5 cm), l’adénome néphronogène (ou adénome métanéphrique) qui reste exceptionnel et l’oncocytome (7 % des tumeurs épithéliales).

Les tumeurs malignes sont classées en quatre catégories (carcinomes à cellules claires, papillaire, chromophobe et des tubes collecteurs ou de Bellini) auxquelles sont venues s’ajouter depuis 2004 de nouvelles entités. Les tumeurs inclassées font encore partie de la classification OMS 2004 et d’autres sont en cours de démembrement (carcinome papillaire à cellules claires ou à cellules oncocytaires).

Un certain nombre de tumeurs du rein peuvent s’observer chez l’adulte et l’enfant : les tumeurs indifférenciées et de blastème qui regroupent surtout les néphroblastomes, les sarcomes à cellules claires, les tumeurs neuroectodermiques périphériques (PNET) et les synovialosarcomes.

Enfin, des sarcomes, des lymphomes primitifs ou secondaires et des métastases peuvent être observés dans le rein (penser en particulier à la localisation rénale des carcinomes de la thyroïde) (Tableau 3.1).

Tableau 3.1 Classification OMS 2004

Tumeurs à cellules rénales	Tumeurs mésenchymateuses
Carcinome à cellules claires	<i>Survenant principalement chez les enfants</i>
Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires	Sarcome à cellules claires
Carcinome papillaire du rein	Tumeur rhabdoïde
Carcinome chromophobe du rein	Néphrome mésoblastique congénital
Carcinome des tubes collecteurs de Bellini	Tumeur rénale ossifiante des enfants
Carcinome médullaire du rein	<i>Survenant principalement chez les adultes</i>
Carcinome avec translocation Xp11	Léiomyosarcome
Carcinome associé au neuroblastome	Angiosarcome
Carcinome fusiforme et tubulaire mucineux	Rhabdomyosarcome
Carcinome inclassable	Histiocytome fibreux malin
Adénome papillaire	Hémangiopéricytome
Oncocytome	Ostéosarcome
	Angiomyolipome
	Angiomyolipome épithélioïde
	Léiomyome

Tableau 3.1 Classification OMS 2004 (*suite*)

	Hémangiome
	Lymphangiome
	Tumeur cellulaire juxtaglomérulaire
	Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire
	Schwannome
	Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs métanéphriques	
Adénome métanéphrique	
Adénofibrome métanéphrique	
Tumeur stromale métanéphrique	
Tumeurs néphroblastiques	
Restes néphrogéniques	
Néphroblastome	
Néphroblastome kystique partiellement différencié	
Tumeurs neuroendocrines	Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses
Carcinoïde	Néphrome kystique
Carcinome neuroendocrine	Tumeur mixte épithéliale et stromale
Tumeur primitive neuroectodermique	Sarcome synovial
Neuroblastome	
Phéochromocytome	
Tumeurs germinales	Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes
Tératome	Lymphome
Choriocarcinome	Leucémie
	Plasmocytome
	Tumeurs métastatiques

3.3 Classification pTNM

La dernière classification TNM des tumeurs du rein date de 2009 (Classification TNM UICC/TNM, 7^e édition 2009).

3.3.1 T : Tumeur

- T0 : pas de tumeur primitive retrouvée ;
- T1 : tumeur ≤ 7 cm limitée au rein :
 - T1a : tumeur ≤ 4 cm limitée au rein,
 - T1b : tumeur > 4 cm limitée au rein ;
- T2 : tumeur > 7 cm limitée au rein :
 - T2a : > 7 cm et ≤ 10 cm limitée au rein,
 - T2b : > 10 cm limitée au rein ;
- T3 : atteinte de la ou des veines rénales principales et/ou envahissement de la graisse périrénale et/ou hilare sans dépasser le fascia de Gérota :
 - T3a : atteinte de la graisse périrénale et/ou hilare sans dépasser le fascia de Gérota et/ou extension tumorale dans la veine rénale ou ses branches (présence de muscle dans la paroi de la veine),

- T3b : atteinte de la veine cave sous-diaphragmatique,
- T3c : atteinte de la veine cave sus-diaphragmatique ou envahissement de la paroi de la veine cave ;
- T4 : la tumeur s'étend au-delà du fascia de Gérota et/ou extension par contiguïté de la surrénale.

3.3.2 N : Métastase ganglionnaire

- N0 : pas de métastase ganglionnaire ;
- N1 : un seul ganglion métastatique régional ;
- N2 : plus d'un ganglion métastatique régional.

3.3.3 M : Métastase à distance

- M0 : pas de métastase à distance ;
- M1 : présence de métastase à distance.

Les stades T1 et T2 correspondent à des tumeurs limitées au rein accessibles en théorie à une chirurgie partielle.

Le pathologiste doit s'attacher à différencier dans la conclusion l'envahissement de la graisse périrénale et de la graisse hilaire, même si dans les deux cas la tumeur est classée pT3a.

L'atteinte de la surrénale a été modifiée : atteinte par contiguïté correspondant à un stade pT4 ou atteinte métastatique sans contiguïté entre la tumeur rénale et la lésion métastatique, correspondant à un stade M1.

3.4 Facteurs pronostiques

Quel que soit le sous-type histologique des carcinomes à cellules rénales, les facteurs pronostiques utilisés par l'oncologue ou l'urologue pour la prise en charge thérapeutique sont déterminés lors de l'examen macroscopique et histologique de la tumeur. Le compte rendu doit donc être standardisé et comporter les éléments suivants du diagnostic et du pronostic :

- le sous-type histologique ;
- la taille tumorale en cm (ou de la tumeur principale si tumeurs multiples) ;
- le grade de Fuhrman ;
- la présence d'une composante sarcomatoïde ;
- la présence d'une composante rhabdoïde ;
- la présence d'une nécrose tumorale ;
- la présence d'un embole dans la veine rénale ;
- la présence d'embolies vasculaires microscopiques ;
- une extension dans la graisse périrénale et/ou hilaire ;
- une extension par contiguïté à la surrénale ;
- la présence d'une métastase surrénalienne.

La composante sarcomatoïde ou rhabdoïde doit être estimée en pourcentage et est classée grade 4 de Fuhrman.

Le grade nucléaire de Fuhrman a évolué en 2011 en grade nucléolaire :

- grade 1 : nucléole non présent ou petite condensation basophile à peine visible au $\times 300$;
- grade 2 : nucléole éosinophile visible au $\times 400$, parfois visible mais à peine au $\times 100$;
- grade 3 : nucléole éosinophile bien visible au $\times 100$;
- grade 4 : même aspect que le grade 3 avec noyaux multilobés et/ou composante sarcomatoïde.

Ces facteurs pronostiques sont applicables à tous les sous-types histologiques des carcinomes à cellules rénales sauf le grade de Fuhrman qui ne s'applique théoriquement qu'aux carcinomes à cellules claires du rein mais est accepté pour les carcinomes papillaires [4].

3.5 Place de la biopsie

Le nombre des biopsies rénales est en augmentation croissante depuis ces cinq dernières années et les indications s'élargissent. Elles peuvent être réalisées dans les cas suivants :

- dans un contexte de tumeur extrarénale pour différencier une tumeur primitive rénale d'une métastase ;
- en cas de petite tumeur mesurant moins de 4 cm ou de tumeur atypique en imagerie, permettant d'envisager, après le diagnostic histopathologique, une surveillance, un traitement conservateur ou mini-invasif ;
- avant thérapie ciblée en situation néoadjuvante pour une tumeur localement avancée inopérable et/ou métastatique ;
- en cas de doute diagnostique à l'imagerie ;
- en cas de forte comorbidité ;
- en cas de rein unique ;
- en cas de tumeurs multiples et/ou bilatérales.

Les biopsies de tumeur rénale doivent être réalisées par un radiologue expérimenté. Une à deux biopsies au minimum doivent être réalisées idéalement avec une aiguille 18G ou 16G. Les biopsies doivent être fixées dans le formol à 4 %, mais au moindre doute, en particulier si les patients sont jeunes avant 40 ans ou en cas de suspicion de sarcome ou de tumeur atypique (suspicion de lymphome ou de sarcome), des appositions de la biopsie sont recommandées. Il n'y pas d'indication d'examen extemporané sur biopsie rénale.

A contrario, les biopsies ne sont absolument pas indiquées en cas de lésions rénales kystiques, car les lésions kystiques doivent être incluses en règle générale en totalité pour traquer des petits foyers solides de carcinome qui peuvent ne pas être intéressés par la biopsie.

Les biopsies sont de taille significative lorsqu'elles mesurent au moins 10 mm de long. Le pathologiste peut sur biopsie renseigner le clinicien sur le sous-type histologique de la tumeur, le grade de Fuhrman, la présence de remaniements nécrotiques et d'une composante sarcomatoïde/rhabdoïde, éventuellement des embolus vasculaires microscopiques, l'ensemble de ces signes étant de pronostic péjoratif. La présence de foyers de nécrose sur une biopsie associés à un faible grade de Fuhrman (1 ou 2) doit laisser présager d'un plus haut grade de Fuhrman au sein de la tumeur [5,6].

La revue de la littérature montre que la qualité des biopsies s'est améliorée en dix ans, entre 2001 et 2011 : le matériel était insuffisant ou inapproprié pour poser un diagnostic dans 5 % des cas en 2011 contre 10 % en 2001, du fait surtout de la présence de remaniements nécrotiques, ou de la présence seule de rein non tumoral. Le diagnostic histopathologique s'est également amélioré compte tenu de la meilleure qualité des biopsies avec en 2011, un diagnostic indéterminé dans 4 % des cas de biopsies contre 10 %, en 2001. Enfin, en termes de diagnostic, le taux de faux positifs sur biopsie est de 1 % et de faux négatifs de 4,4 % [5,6].

3.6 Place de l'examen extemporané

L'examen extemporané peut être demandé dans des conditions bien définies :

- pour évaluer les marges d'exérèse chirurgicale en cas de tumorectomie ou de néphrectomie partielle bien que cette indication tende à disparaître. Il n'y a actuellement pas de distance de sécurité minimale, et il suffit que la marge passe en tissu sain pour être considérée comme négative. Cependant de nombreuses équipes ont maintenant démontré que seul le chirurgien était à même d'apprécier sa marge de sécurité avec de ce fait aucune nécessité de requérir un examen extemporané sur la limite ;
- pour définir le type histologique d'une tumeur en cas de doute avec une tumeur d'origine rénale. Cette demande s'inscrit dans un cadre particulier de tumeurs multiples et/ou bilatérales avec possibilité pour le chirurgien d'avoir un geste conservateur ou en cas de suspicion de carcinome urothélial pour lequel une néphro-urétérectomie sera requise ;
- pour refuser dans la mesure du possible toute demande d'examen extemporané sur une lésion kystique du rein [7].

Références

1. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1505–17.
2. Leroy X, Edeline J, Rioux-Leclercq N. Place du pathologiste dans la prise en charge du carcinome rénal en situation néoadjuvante. *Ann Pathol* 2011;31:466–71.
3. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49:798–805.
4. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490–504.
5. Higgins JP, McKenney JK, Brooks JD, Argani PA, Epstein JI. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2009;40:456–63.
6. Volpe A, Finelli A, Gill IS. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol* 2012;46:26–40.
7. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466–71.

4 Carcinome rénal à cellules claires

Clear cell renal cell carcinoma

Nathalie Rioux-Leclercq

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie
pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

Malgré l'émergence de nombreuses et nouvelles entités histologiques pour les carcinomes du rein, le carcinome rénal à cellules claires reste le sous-type histologique le plus fréquent chez l'adulte. Son diagnostic repose avant tout sur l'analyse histologique qui peut être aidée, dans certains cas, de la recherche d'anomalie chromosomique sur le chromosome 3 qui porte le gène *VHL*. La meilleure connaissance des voies moléculaires impliquées dans ce carcinome a permis, dans les formes métastatiques, l'utilisation depuis peu de thérapies ciblées à visée anti-angiogénique.

Mot clé : Carcinome rénal à cellules claires

Abstract

Numerous and distinct histologic entities have been described for the last years, but clear cell renal cell carcinomas represent the most frequent histologic subtypes of malignant renal tumors in adults. Diagnosis of clear cell renal cell carcinoma is histologic but in some cases cytogenetic analysis is required to better understand the nature of the tumor especially when it is poorly differentiated. The better understanding of molecular pathways involved in clear cell renal cell carcinomas leads to anti-angiogenic targeted therapies, especially in metastatic situation.

Keyword: Clear cell renal cell carcinoma

4.1 Généralités

Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) est la tumeur rénale maligne la plus fréquente chez l'adulte représentant environ 70 % de l'ensemble des tumeurs rénales. Le CRCC se développe à partir de la cellule du tube contourné proximal. C'est le troisième cancer urologique après les cancers de la prostate et de la vessie. Il est plus

fréquent chez l'homme (sex-ratio 2/1). Il existe depuis une trentaine d'années une augmentation de son incidence, en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites (60 à 70 % de ces tumeurs sont diagnostiquées de façon fortuite). L'âge moyen du diagnostic se situe entre 60 et 70 ans. Quinze à 20 % des CRCC sont d'emblée métastatiques et 25 à 30 % des tumeurs localisées développeront des métastases au cours de l'évolution.

Le CRCC est une pathologie d'étiologie plurifactorielle : la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL), maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, associe chez les patients atteints de la maladie vers 30 ans des CRCC multiples et/ou bilatéraux souvent d'aspect kystique. Quatre autres facteurs de risque présentant un lien de causalité avec la survenue du cancer du rein sont reconnus en dehors de l'âge et du sexe masculin : exposition au tabac (risque relatif à 2 pour une exposition à plus de 20 cigarettes/jour pendant plus de dix ans), obésité (risque relatif entre 1,2 et 4,6 pour un indice de masse corporelle > 40), hypertension artérielle (risque relatif entre 1,5 et 2), insuffisance rénale chronique au stade terminal avec dialyse (risque relatif à 3) [1].

4.2 Aspect macroscopique

Le CRCC se présente comme une tumeur corticale le plus souvent unique, classiquement bien limitée, arrondie, de coloration jaune-chamois avec de fréquents remaniements hémorragiques et/ou nécrotiques et pouvant être focalement ou majoritairement kystique. Dans les formes agressives, la tumeur est plus hétérogène, mal limitée et peut comporter des territoires blanchâtres et indurés traduisant des territoires plus agressifs de haut grade nucléaire ou d'une composante sarcomatoïde associée (Figure 4.1). La tumeur donne volontiers des embolies dans la veine rénale. Les formes multifocales et bilatérales s'observent dans 3 % des cas [2].

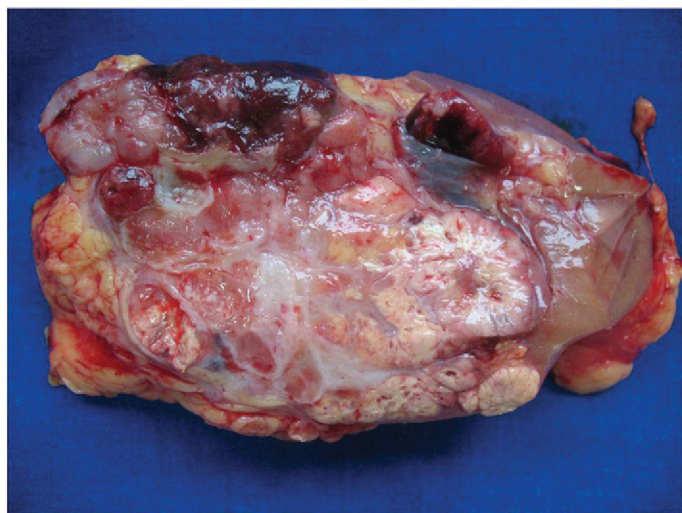


Figure 4.1 Néphrectomie totale comportant un carcinome à cellules claires du rein avec des zones jaune-chamois et blanches associées à des remaniements hémorragiques.

4.3 Aspect histologique

Le CRCC est constitué classiquement de cellules claires de taille moyenne à grande à cytoplasme optiquement vide riche en lipides avec un noyau de taille et de forme variable et un nucléole plus ou moins visible, ces atypies nucléolaires étant gradées selon Fuhrman en quatre grades (Figure 4.2). Le grade de Fuhrman doit être défini sur le contingent le plus élevé, quelle que soit son importance relative au sein de la tumeur (exemple : un CRCC avec un grade 3 de Fuhrman estimé à 90 % associé à un territoire de Fuhrman 4 estimé à 10 % sera au total classé grade 4 de Fuhrman). Le grade 1 se définit par des noyaux ronds de petite taille d'environ 10 μm , avec des nucléoles absents ou imperceptibles. Dans le grade 2, les noyaux sont un peu plus irréguliers avec des nucléoles qui sont visibles au $\times 400$. Le grade 3 se caractérise par des nucléoles bien visibles au grossissement $\times 100$ et dans le grade 4, il existe des atypies marquées avec des noyaux irréguliers, multilobés, monstrueux fortement nucléolés. Les mitoses sont dans le grade 4 nombreuses et atypiques [3]. Dans les formes agressives, les cellules ont un cytoplasme plus éosinophile avec perte dans certaines tumeurs de la composante à cellules claires. Dans 5 % des cas, il y a

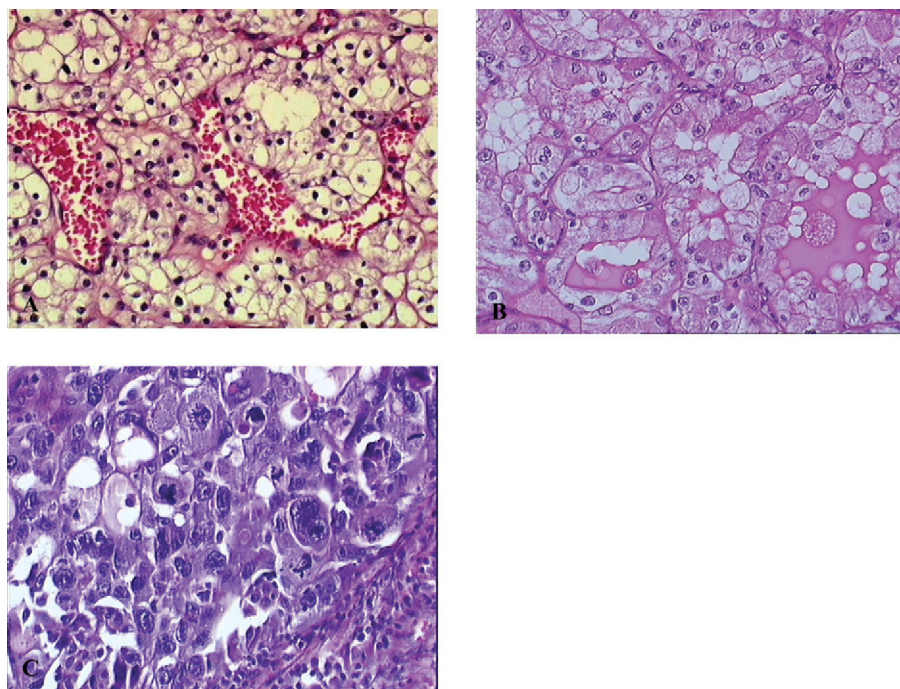


Figure 4.2 A. Carcinome à cellules claires du rein grade de Fuhrman 2 sans nucléole identifiable (HES $\times 100$). B. Grade 3 de Fuhrman avec nucléoles proéminents (HES $\times 100$). C. Grade 4 de Fuhrman avec noyaux pléomorphes multilobés et présence de mitoses anormales (HES $\times 200$).

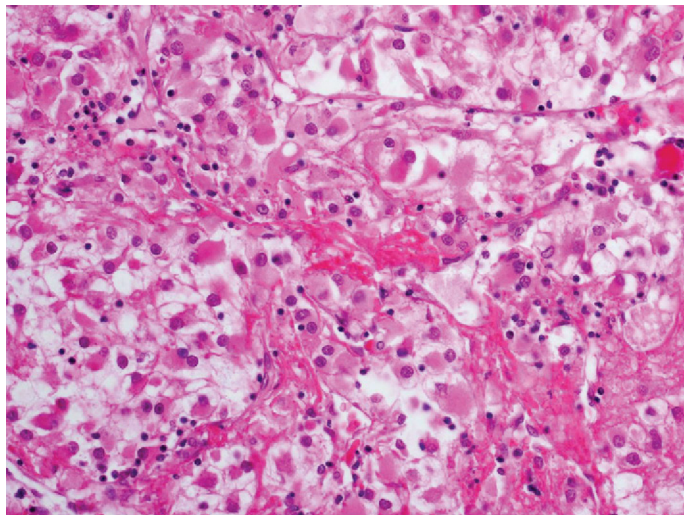


Figure 4.3 Carcinome à cellules claires du rein avec composante rhabdoïde grade 4 de Fuhrman.

émergence d'un contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde très agressif qui doit alors être considéré comme un grade 4 de Fuhrman (Figure 4.3). La stroma-réaction vasculaire est particulièrement développée dans le CRCC avec d'abondants remaniements hémorragiques et présence de plages de sidérophages. Des zones nécrotiques peuvent être observées surtout dans les formes agressives [4].

4.4 Immunohistochimie et cytogénétique

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont classiquement positives pour les Ac anti-CD10, -PAX2, -PAX8 et -vimentine. Les cytokératines à large spectre et l'EMA sont positives mais rarement de façon forte et diffuse. La CK7 peut être dans certains cas positive. Il existe une positivité membranaire du CAIX (*carbonic anhydrase IX*) qui est surexprimée via l'activation de la voie VHL/HIF/VEGF mais qui dans les formes très agressives peut être focale ou non exprimée [5,6].

En cytogénétique, les CRCC sont caractérisés par la perte de matériel chromosomique en 3p, plus rarement 6q, 8p, 9p et 14q et des gains chromosomiques en 5p22.

Plus de 70 % des carcinomes à cellules claires ont des altérations du gène *VHL* (mutations, délétions et/ou hyperméthylation du promoteur).

Une délétion en 9p est associée à des formes agressives des carcinomes à cellules claires du rein [7].

4.5 Évolution et pronostic

C'est la tumeur la plus agressive des tumeurs rénales épithéliales malignes de l'adulte avec 40 % de décès à cinq ans. Le pronostic dépend surtout du grade de Fuhrman et du stade pTNM. Ainsi, si le taux de survie à cinq ans est de 90 % pour les formes

strictement localisées au rein, il passe à 60 % en cas d'extension régionale et à 10 % en cas de métastases. Dans les formes métastatiques, de nouvelles thérapies ciblées à visée anti-angiogénique sont apparues depuis ces six dernières années et des essais sont en cours en situation adjuvante pour les CCRC localement avancés.

4.6 La maladie de Von Hippel-Lindau

La maladie de VHL est une maladie autosomique dominante caractérisée par la présence de carcinomes à cellules claires du rein ou de kystes rénaux multiples et/ou bilatéraux survenant avant 45 ans. Le gène *VHL* altéré dans la maladie de VHL a été séquencé en 1993 par Latif et al. Il est également retrouvé muté dans plus de deux tiers des formes sporadiques de cancer à cellules claires du rein.

Des manifestations cliniques majeures (hémangioblastome du système nerveux central et/ou rétinien, CRCC avant 45 ans et/ou kystes rénaux multiples et/ou bilatéraux, tumeur endocrine et/ou kystes du pancréas, phéochromocytome, tumeur du système endolymphatique) associées à des manifestations cliniques mineures (cystadénome de l'épididyme et/ou du ligament large) sont nécessaires pour poser le diagnostic.

Le diagnostic peut être difficile à poser compte tenu de l'hétérogénéité phénotypique des manifestations cliniques mais il doit être absolument évoqué du fait des conséquences sur la prise en charge du patient :

- en cas de tumeur rénale, la chirurgie doit être réalisée préférentiellement avant que les tumeurs n'atteignent 3 cm ;
- la chirurgie doit être au maximum conservatrice ;
- le suivi génétique doit essayer de déterminer au sein d'une famille les individus à risque (présence dans une même famille de plus de deux parents atteints). Dès qu'une famille est définie à risque, un suivi régulier des organes à risque doit être mis en place.

Histologiquement, le sous-type histologique des tumeurs du rein dans la maladie de VHL est le carcinome à cellules claires du rein, qui est majoritairement kystique, souvent de bas grade lorsqu'il est diagnostiqué avant 3 cm [10].

4.7 Formes particulières du CRCC et autres sous-types histologiques de carcinome rénal avec composante à cellules claires

4.7.1 *Le carcinome à cellules claires du rein kystique*

Macroscopiquement cette tumeur se présente comme une lésion rénale plus ou moins kystisée mais présentant toujours des territoires jaune-chamois charnus hémorragiques typiques du CCCR. Les zones kystiques peuvent être minoritaires ou majoritaires. Les zones solides carcinomateuses sont dissociées par des territoires kystiques formés de kystes de taille variable. Ces kystes sont tapissés d'une à plusieurs assises

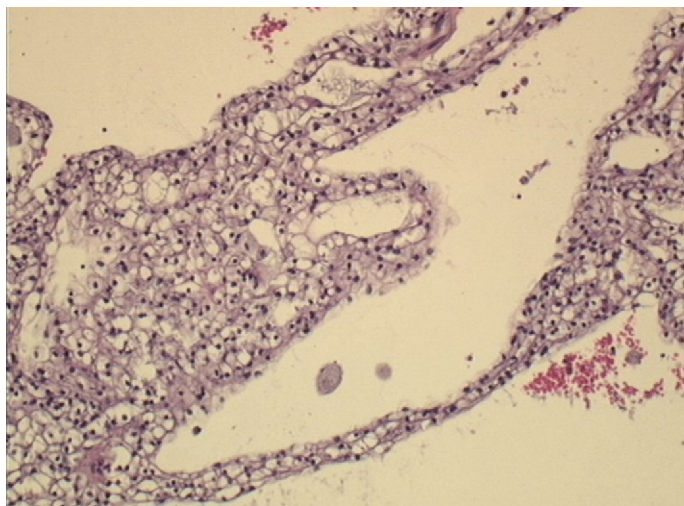


Figure 4.4 Carcinome à cellules claires du rein grade de Fuhrman 1 kystique (HES $\times 100$).

de cellules carcinomateuses à cytoplasme clair optiquement vide. Le pronostic et le traitement des CCCR kystiques dépendent des mêmes facteurs pronostiques que le CCCR non kystique mais lorsque la tumeur est majoritairement kystique, le pronostic est en général favorable (Figure 4.4).

En cas de CRCC kystique chez un sujet jeune de moins de 40 ans, penser à une maladie héréditaire de VHL d'autant plus qu'il existe une atteinte bilatérale et/ou multiple.

4.7.2 Le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

Cette nouvelle entité de la classification OMS 2004 est diagnostiquée le plus souvent de façon fortuite. Il s'agit macroscopiquement d'une lésion kystique multiloculaire, mesurant de 3 à 15 cm, bien limitée, arrondie dont les parois sont généralement fines, sans végétation. Il n'est jamais retrouvé de territoire solide jaune-chamois ou hémorragique. En imagerie, cette lésion est souvent rapportée comme un kyste atypique de grade 3 ou 4 de Bosniak. Histologiquement, la lésion est constituée de cavités kystiques de taille variable, souvent de grande taille, tapissées d'une à trois assises de cellules claires à cytoplasme optiquement vide dont les atypies nucléocytoplasmiques sont extrêmement peu marquées, sans mitose identifiable avec un petit noyau chromatinien non nucléolé de la taille d'un noyau de lymphocyte (équivalent Fuhrman 1). Ces cavités kystiques sont séparées par des travées fibreuses au sein desquelles on retrouve par place des calcifications et surtout des amas de cellules claires carcinomateuses de Fuhrman 1 à 2 et qui signent le diagnostic de carcinome multiloculaire kystique à cellules claires. Ces amas de cellules claires doivent être différenciés des tubes atrophiés résiduels du rein (Figure 4.5). De multiples prélèvements doivent donc être

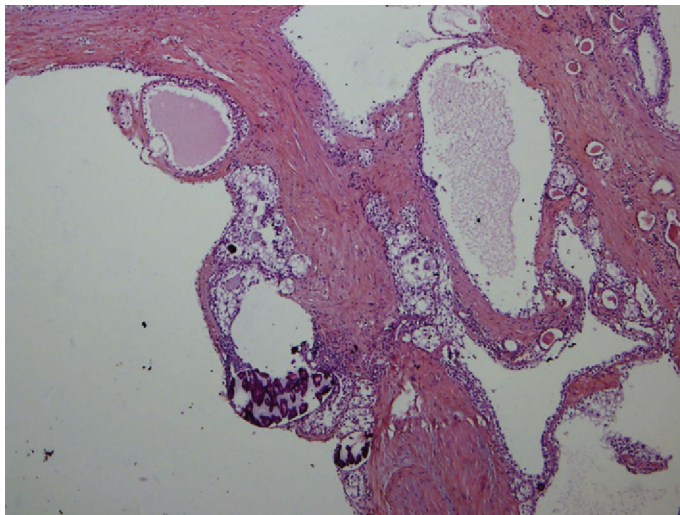


Figure 4.5 Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires du rein avec dans la paroi des kystes, présence de calcifications et d'amas de cellules claires carcinomateuses (HES $\times 40$).

réalisés afin de mettre en évidence, outre les calcifications, les amas de cellules claires carcinomateuses dans les parois fibreuses des kystes. Si la lésion kystique mesure moins de 4 cm, il faut l'inclure en totalité.

Comme dans le CRCC, une délétion du chromosome 3 est retrouvée dans 75 % des cas et une mutation de *VHL* dans 25 % des cas des carcinomes kystiques multiloculaires à cellules claires.

Ces tumeurs sont de très bon pronostic. En effet aucune métastase, ni décès ni récurrence n'ont été rapportés dans la littérature pour ces tumeurs qui ont donc une évolution très proche des tumeurs rénales bénignes [8].

4.7.3 Les carcinomes rénaux associés à des translocations impliquant *TFE*

Ces tumeurs ont été individualisées dans la classification OMS 2004. Elles se caractérisent par des translocations impliquant majoritairement le gène *TFE3* situé sur le bras court du chromosome X en Xp11;2. Une variante de carcinome rénal avec translocation t(6;11)(p21;q13) impliquant le gène *TFEB* a été également rapportée.

TFE appartient à la famille des facteurs de transcription MiTF (*microphthalmia associated transcription factors*) qui comporte les facteurs de transcription MiTF, *TFE3*, *TFEB* et *TFEC*. MiTF code pour un facteur de transcription de la super-famille MYC. Il est retrouvé exprimé en pathologie tumorale dans les PECOMes, angiomyolipomes, mélanome, sarcome à cellules claires.

Le carcinome rénal à translocation *TFE3* implique le locus du gène *TFE3* situé en Xp11.2. Le résultat de cette translocation est l'apparition d'un gène de fusion entre *TFE3* et le plus souvent le gène *PRCC* (*papillary renal cell carcinoma*) situé en 1q21

ou le gène *ASPL* (*alveolar soft part sarcoma*) situé en 17q25. La protéine de fusion contenant une partie de TFE3 agit alors comme un facteur de transcription intranucléaire aberrant surexprimé par rapport au TFE3 natif.

Les carcinomes TFE3 sont essentiellement des tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune (deuxième et troisième décennies) mais quelques cas ont été décrits entre 60 et 70 ans. C'est la tumeur rénale maligne la plus fréquente chez l'enfant après le néphroblastome. Chez l'adulte, la fréquence est probablement sous-estimée autour de 2 à 4 %. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur hétérogène souvent nécrotique proche du CRCC de haut grade. Histologiquement, la tumeur se caractérise par l'association d'aspects morphologiques divers, rendant le diagnostic difficile. L'architecture est complexe acineuse, trabéculaire, alvéolaire et/ou papillaire. Les cellules sont tantôt éosinophiles, tantôt clarifiées à cytoplasme vide. Les cellules sont habituellement de grande taille, à cytoplasme granuleux, aux noyaux souvent nucléolés et irréguliers. Le grade nucléaire de Furhman est variable (2 à 4). Des formes à cellules fusiformes ont également été rapportées.

Les carcinomes associés à une translocation impliquant TFEB sont beaucoup moins nombreux (10 % des cas). Ils se caractérisent par une architecture plus volontiers alvéolaire, avec un contingent prédominant de cellules épithélioïdes de grade élevé, et un contingent de petites cellules regroupées autour de nodules hyalins, représentant entre 5 à 10 % de la population tumorale totale.

Le diagnostic est confirmé par la positivité nucléaire marquée et diffuse d'au moins 30 % des cellules tumorales pour les Ac anti-TFE3 ou -TFEB et la FISH qui met en évidence la translocation spécifique. Le caryotype peut également confirmer le diagnostic mais nécessite du tissu non fixé, contrairement à la FISH qui peut se faire sur appositions ou lames de paraffine. Le pronostic est encore mal connu mais dans les formes localement évoluées ou métastatiques (30 à 80 % sont métastatiques au niveau ganglionnaire au moment du diagnostic), les thérapies ciblées sont proposées [8,9].

Il faut donc toujours penser à cette entité devant tout carcinome avec composante à cellules claires présentant une architecture complexe survenant avant 50 ans.

4.7.4 Le carcinome rénal à translocation ALK

D'exceptionnels cas de carcinomes à translocation ALK ont été rapportés dans la littérature. Il s'agissait toujours de carcinome de haut grade survenant chez des patients jeunes âgés de moins de 40 ans, atteints le plus souvent d'une drépanocytose. La tumeur rénale était toujours de haut grade avec des noyaux de grande taille irréguliers, polylobés pléomorphes avec un cytoplasme éosinophile très abondant et fréquemment des vacuoles intracytoplasmiques. Il existait en FISH une translocation t(2;10)(p23;q22) avec apparition d'un gène de fusion impliquant les deux protéines VCL et ALK [8].

4.7.5 Le carcinome papillaire à cellules claires

Il présente une architecture papillaire prédominante. Les papilles sont tapissées de petites cellules claires, alignées à la surface apicale de la cellule rappelant l'aspect

histologique d'un endomètre en phase sécrétoire débutante. Il peut exister quelques territoires de stroma fibromusculaire lisse. Les cellules sont marquées par la CK7 mais la P504S est négative.

4.7.6 Le carcinome inclassé

Cinq pour cent des tumeurs rénales restent inclassées. Devant un carcinome inclassé du rein, penser au sous-type histologique à cellules claires quand il existe une composante à cellules éosinophiles à noyaux fortement nucléolés et multilobés, un stroma vasculaire développé avec des plages de sidérophages, une positivité en immunohistochimie de la CAIX et la présence en FISH d'une perte chromosomique sur le chromosome 3. Essayer de rattacher un carcinome inclassé à un sous-type histologique devient un challenge pour le pathologiste depuis l'émergence des thérapies ciblées.

4.8 Voies moléculaires impliquées dans le CRCC

La meilleure connaissance de la biologie du CRCC a permis l'émergence de nouvelles thérapies ciblées visant en particulier la néoangiogenèse tumorale. Actuellement, trois voies moléculaires peuvent être impliquées dans le CRCC.

4.9 La voie VHL-HIF-VEGF

Cette voie moléculaire présente une importance majeure dans le CRCC et serait impliquée à un stade précoce de la carcinogenèse du CRCC. Quand elle est activée, elle permet le développement d'une néoangiogenèse tumorale par surexpression de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales, facteurs angiogéniques qui activeront à leur tour les cellules endothéliales entraînant la formation de néovaisseaux.

La découverte et le clonage du gène suppresseur de tumeur *VHL* proviennent des connaissances de la maladie héréditaire de Von Hippel-Lindau, maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. L'inactivation du gène *VHL*, que ce soit par mutation, délétion et/ou hyperméthylation du promoteur, est retrouvée dans plus de 80 % des CRCC sporadiques.

Le produit du gène *VHL* est la protéine pVHL. Les fonctions de pVHL sont encore en voie d'exploration, l'une d'entre elles étant la régulation du facteur HIF (*hypoxia inducible factor*). En effet, la plupart des gènes surexprimés en cas d'inactivation de *VHL* sont également sous la dépendance de HIF. Il existe deux formes importantes de HIF, HIF1 et HIF2, toutes deux régulées par pVHL. Ces deux formes sont constituées de deux sous-unités, α et β . La régulation de la sous-unité α de HIF par pVHL est médiée par un complexe multienzymatique protéique. Ce complexe, en présence d'oxygène et si le gène *VHL* est normal, induit la poly-ubiquitinylation de HIF α , ayant pour conséquence la dégradation de ce facteur par le protéasome. En cas d'hypoxie ou d'inactivation de *VHL*, HIF α s'hétérodimérise dans le noyau de la cellule tumorale

avec la sous-unité β de HIF, agissant alors comme un facteur de transcription. Les gènes activés par HIF sont nombreux, plus de 100, et leurs fonctions sont variées : angiogenèse (via la surexpression de VEGF-A et PDGF β qui activent respectivement les cellules endothéliales et les péricytes), métabolisme du glucose au niveau de son transport (GLUT1) ou de la glycolyse (6-phosphofructose-2-kinase), contrôle du pH (activation des anhydrases carboniques, dont la CAIX), prolifération cellulaire (avec surexpression de PDGF β et TGF α), régulation de l'érythropoïèse (EPO)... Ces facteurs conduisent en situation physiologique à faciliter la survie cellulaire en condition d'hypoxie, et en situation pathologique à stimuler la croissance tumorale et stopper l'entrée des cellules en apoptose. Ces différents facteurs, notamment le VEGF, ne sont pas sous la dépendance exclusive de HIF, mais peuvent être régulés également par d'autres voies, en particulier indépendantes de VHL.

Le VEGF, facteur proangiogénique majeur, joue un rôle particulièrement important dans la carcinogenèse du CRCC, par son rôle primordial dans le développement d'une néoangiogenèse. Les récepteurs au VEGF (VEGFR), qui sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, sont de plusieurs types : VEGFR1 (ou Flt-1), VEGFR2 (KDR/FLK-1) et VEGFR3 (Flt-4). Les VEGFR1 et R2 sont exprimés principalement par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, alors que le VEGFR3 est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et également par les lymphatiques. Leur rôle va donc être différent, avec une action majeure dans la néoangiogenèse pour les VEGFR1 et R2, alors que le VEGFR3 interviendra surtout dans la lymphangiogenèse.

Ainsi l'activation de la voie de signalisation VHL/HIF/VEGF par inactivation du gène *VHL* serait un événement précoce de la carcinogenèse dans le CRCC : la conséquence majeure en est l'hyperexpression de facteurs proangiogéniques. Les tumeurs en phase de croissance vont dépendre de cette néoangiogenèse à la fois pour leur propre développement mais également pour leur dissémination locorégionale et le développement de métastases. L'étude de la voie VHL a donc permis d'appréhender les mécanismes impliqués dans la néoangiogenèse tumorale, cette néoangiogenèse étant en partie responsable du caractère agressif et du potentiel métastatique de la tumeur et, de ce fait, est devenue une cible thérapeutique majeure dans le CRCC [11,12].

4.10 La voie PI3K/AkT/mTOR

Une autre voie moléculaire apparaît également incontournable dans la biologie du cancer du rein : la voie PI3K/AkT/mTOR. Cette voie se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance, récepteurs pour la plupart à activité tyrosine kinase, en parallèle avec la voie des MAPKinases. Dans la voie PI3K/AkT/mTOR, le récepteur active la PI3K, qui active à son tour AkT. *PTEN*, gène suppresseur de tumeur, qui peut être retrouvé muté dans les CRCC, est une phosphatase jouant un rôle d'inhibiteur d'AkT, en contrant l'action de la PI3K. AkT agit alors en régulant de nombreux substrats, dont mTOR. Le mode d'action de mTOR se fait au niveau de la synthèse protéique. mTOR agit en effet en stimulant la traduction des ARNm en protéines,

principalement par l'intermédiaire des facteurs 4E-BPs et p70S6K, notamment les protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, de la prolifération ou de l'apoptose. L'activation de mTOR est principalement sous la dépendance de la voie PI3K/Akt, Akt inactivant des inhibiteurs de mTOR en les phosphorylant. Cependant, elle répond également à la stimulation par la voie des MAPKinases (*mitogene activated protein kinases*), mTOR pouvant être directement activée par ERK.

L'action de mTOR est observée à plusieurs niveaux de la carcinogénèse du CRCC :

- interaction avec la voie VHL-HIF-VEGF. En effet, l'activation de mTOR va conduire à l'augmentation de la traduction des ARNm de HIF α . mTOR agit donc, par l'intermédiaire de HIF, sur la néoangiogénèse tumorale indépendamment de VHL ;
- action dans la transduction du signal. En effet, cette molécule apparaît comme un acteur « central » des voies de signalisation intracellulaires, agissant très en aval de la chaîne de transduction, en favorisant fortement le métabolisme tumoral par augmentation de la synthèse protéique. Cette augmentation de synthèse protéique, peu spécifique, touche l'ensemble du métabolisme tumoral, et va se traduire par une surexpression des molécules impliquées dans la carcinogénèse, telles que les molécules favorisant l'entrée en cycle, ou les molécules anti-apoptotiques.

Dans le CRCC, l'action de mTOR va se faire au niveau de deux types cellulaires : d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral (survie cellulaire, prolifération) ; d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation du VEGFR, favorisant donc son action proangiogénique [11,12].

4.11 Les voies de l'EGF et des MAPKinases

Le récepteur à l'EGF (EGFR) apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. Un de ses ligands est le TGF α , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF. Les voies de signalisation sous la dépendance de l'EGFR sont connues pour leur rôle dans la carcinogénèse de nombreux cancers, conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales. Il y a donc un mécanisme d'entraînement, l'activation de la voie VHL/HIF permettant la surexpression de TGF α , qui stimule en retour la prolifération tumorale via l'EGFR.

Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR : la voie PI3K/Akt/mTOR, déjà présentée, et la voie des MAPKinases. Dans cette voie, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) et sont finalement responsables de la modification d'expression de gènes multiples. Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinases joue un rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/Akt/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire. Il convient cependant de souligner l'interconnexion de ces différentes voies de signalisation, comme on l'a vu par exemple au niveau de mTOR [11–13].

4.12 Points forts

Le CRCC reste la tumeur maligne la plus fréquente chez l'adulte.

Son diagnostic est surtout histologique mais peut être aidé de la recherche d'anomalies du gène *VHL* situé sur le chromosome 3 et présentes dans plus de 80 % des CRCC.

La meilleure connaissance des voies moléculaires des CRCC a permis l'émergence de thérapies ciblées à visée anti-angiogénique en phase métastatique. Elles ont toutes un point commun qui est le développement d'une néoangiogenèse qu'elle soit *VHL*-dépendante ou *VHL*-indépendante.

Penser à rechercher une translocation TFE devant un carcinome rénal avec composante à cellules claires survenant avant 50 ans d'autant plus que l'architecture est complexe.

Devant une lésion kystique du rein, inclure en totalité la lésion kystique si elle mesure moins de 4 cm, bien analyser les cloisons et l'épithélium qui borde les kystes et différencier un carcinome kystique multiloculaire à cellules claires d'un carcinome à cellules claires kystiques.

Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. InVs 2013 <http://www.invs.sante.fr>.
2. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:435–41.
3. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1134–9.
4. Grignon DJ, Che M. Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2005;25:305–16.
5. Patard JJ, Fergelot P, Karakiewicz PI, Klatte T, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008;123:395–400.
6. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:51–68.
7. La Rochelle J, Klatte T, Dastane A. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:4696–702.
8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–89.
9. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1553–66.
10. Clark PE, Cookson MS. The von Hippel-Lindau gene: turning discovery into therapy. *Cancer* 2008;1:1768–78.
11. Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:137–9.
12. Edeline J, Vigneau C, Patard JJ, Rioux-Leclercq N. Voies moléculaires dans le cancer du rein : de la biologie aux traitements de demain. *Bull Cancer* 2010;97:5–15.
13. Rini BI, Campbell SC, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:289–96.

5 Les tumeurs papillaires et entités tumorales récentes

Papillary tumors and recent entities

Xavier Leroy

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie,
centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille,
France

mail : xavier.leroy@chru-lille.fr

Résumé

Les tumeurs d'architecture papillaire représentent, en fréquence, le second groupe tumoral après les carcinomes à cellules claires. Dans ce groupe, on distingue l'adénome papillaire (tumeur bénigne la plus fréquente), les carcinomes papillaires de type 1 et type 2. De nouvelles entités rares et récemment décrites, parfois rattachées au groupe des tumeurs papillaires, sont décrites : le carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes, le carcinome à translocation (traité dans le chapitre 7), le carcinome tubulokystique, le carcinome papillaire à cellules claires, le carcinome folliculaire pseudo-thyroïdien.

Mots clés : Carcinome papillaire ; Adénome papillaire ; Carcinome tubulokystique ; Carcinome papillaire à cellules claires

Abstract

Papillary tumors represent the second most frequent subtype of renal tumors following renal clear cell carcinoma. In this group, papillary adenoma is a frequent benign renal tumor. Papillary carcinomas of type 1 and type 2 are distinguished by cytological differences. Recently, several new entities have been described : tubular mucinous and spindle cell carcinoma, tubulocystic carcinoma, clear cell papillary renal cell carcinoma, carcinoma with translocation, follicular renal pseudothyroid carcinoma.

Keywords: Papillary carcinoma; Papillary adenoma; Tubulocystic carcinoma; Clear cell papillary renal cell carcinoma

5.1 Tumeurs papillaires

5.1.1 Adénome papillaire

5.1.1.1 Généralités – contexte clinique

C'est la tumeur épithéliale bénigne rénale la plus fréquente. Elle mesure par définition selon l'OMS au maximum 5 mm [1].

Cette tumeur est très fréquemment rencontrée au cours de l'insuffisance rénale chronique, en particulier dans les reins kystiques acquis. On identifie également souvent un ou plusieurs adénomes papillaires dans le parenchyme rénal adjacent d'un carcinome papillaire de type 1. Dans certains cas appelés « adénomatose rénale », les reins sont truffés d'adénomes papillaires bilatéraux [1].

5.1.1.2 Physiopathogénèse

Les adénomes papillaires présentent très fréquemment des trisomies 7 et 17 et une perte du chromosome Y. Ces anomalies sont également couramment observées dans les carcinomes papillaires de type 1. Il existe donc un continuum lésionnel entre ces deux entités. D'autres anomalies comme des gains chromosomiques peuvent y être observées [1–3].

5.1.1.3 Macroscopie

Il s'agit d'une petite tumeur bien limitée solide ou kystique mesurant 5 mm ou moins de diamètre. Elle est de couleur blanche ou jaune. Elle est très fréquemment multifocale. Elle est limitée au parenchyme rénal sans extension à la graisse périrénale et se rencontre habituellement dans la corticale sous-capsulaire rénale.

5.1.1.4 Microscopie

La tumeur ne présente pas de capsule mais est bien limitée. L'architecture est composée de papilles et tubules revêtus de cellules cubiques au cytoplasme basophile parfois clarifié ou microvacuolisé (Figure 5.1). Les noyaux sont ronds, peu pléomorphes, rangés en ligne. Les nucléoles sont petits ou non visibles. La cytologie est identique à celle des carcinomes papillaires de type 1 (Figure 5.2). La présence d'atypies cytonucléaires marquées doit faire réfuter le diagnostic. Les mitoses sont exceptionnelles. On peut observer la présence d'histiocytes spumeux et de calcifications [1,2].

5.1.1.5 Techniques complémentaires

Le diagnostic est facilement posé sur la coloration standard. Néanmoins, le profil immunohistochimique est identique à celui du carcinome papillaire de type 1. On observe une positivité diffuse de la cytokératine 7 ainsi que de la racémase (AMACR/P504S), le CD10 montre une positivité apicale [1].

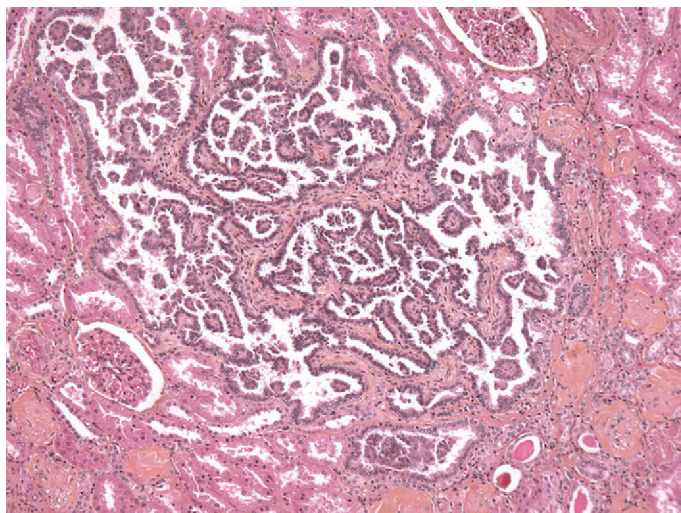


Figure 5.1 Adénome papillaire : tumeur d'architecture papillaire de moins de 5 mm.

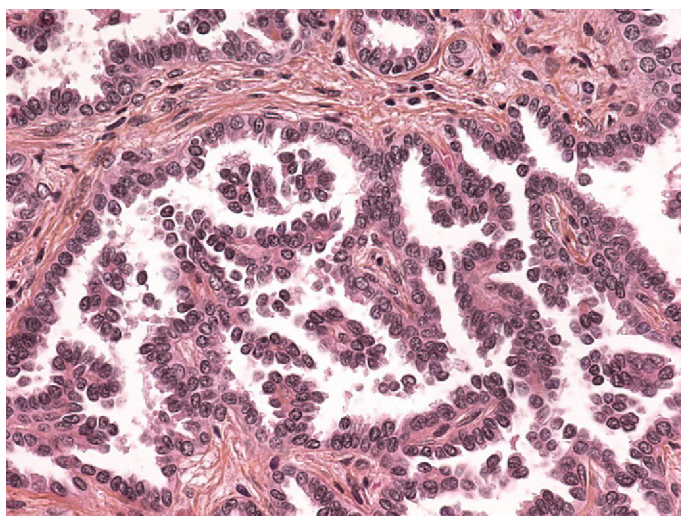


Figure 5.2 Adénome papillaire : papilles revêtues de cellules basophiles avec des noyaux réguliers.

5.1.1.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal est le carcinome papillaire de type 1. La distinction repose sur la taille de la lésion.

5.1.1.7 Évolution – pronostic

Il s'agit d'une tumeur bénigne sans risque métastatique.

5.1.2 Carcinome papillaire de type 1

5.1.2.1 Généralités – contexte clinique

Il s'agit de la deuxième tumeur maligne rénale en fréquence après le carcinome à cellules claires. Il représente 10 % de l'ensemble des carcinomes à cellules rénales. Il s'agit d'une tumeur de l'adulte sans prédominance de sexe. Par définition, la tumeur mesure plus de 5 mm. Elle est volontiers multifocale, parfois bilatérale [1,4–6]. C'est une tumeur qui peut être sporadique ou se développer de façon multifocale dans le cadre du syndrome du carcinome papillaire héréditaire lié à des mutations activatrices de l'oncogène C-MET (7q31) (cf. chapitre oncogénétique).

5.1.2.2 Physiopathogenèse

Sur le plan moléculaire, les cellules tumorales présentent de façon fréquente des trisomies 7 et 17 ainsi qu'une perte du chromosome Y. D'autres anomalies comme des trisomies 12, 16 et des pertes d'hétérozygotie en 9p13 sont décrites [6].

5.1.2.3 Macroscopie

La tumeur est bien limitée avec parfois une pseudocapsule périphérique épaisse. La tumeur est solide ou kystique avec fréquemment de la nécrose ou des remaniements hémorragiques pour les tumeurs volumineuses. La coloration est blanche, beige ou jaune en fonction de la présence d'histiocytes spumeux. La tumeur se développe habituellement dans la corticale et mesure de 1 à 20 cm de diamètre. La tumeur peut être multiple et elle est fréquemment associée à des adénomes papillaires [4–7] (Figure 5.3).

5.1.2.4 Microscopie

L'architecture est composée de façon prédominante de papilles ainsi que de tubules, voire de zones solides. Les papilles sont allongées parfois ramifiées, grêles ou avec un axe injecté d'histiocytes spumeux (Figure 5.4). Les cellules tumorales sont cubiques ou cylindriques avec un cytoplasme d'abondance variable basophile, parfois clarifié vacuolisé ou plus rarement spumeux ou éosinophile [4,5]. Les noyaux sont ronds ou ovaires



Figure 5.3 Carcinome papillaire : aspect macroscopique. Carcinome papillaire multifocal associé à des adénomes papillaires.

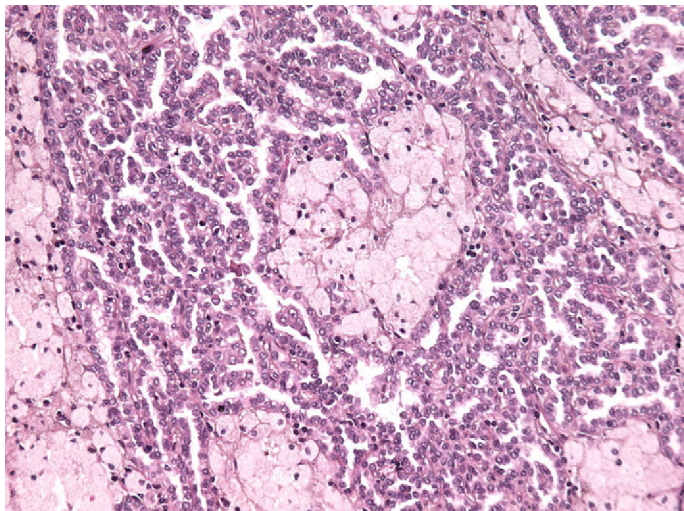


Figure 5.4 Carcinome papillaire de type 1 : architecture papillaire diffuse composée de papilles fines revêtues de cellules basophiles. Présence d'histiocytes dans les axes papillaires.

habituellement de bas grade avec des nucléoles peu proéminents. Ces noyaux sont rangés en ligne et le pléomorphisme cellulaire est réduit (Figure 5.5). Il n'existe pas de stratification nucléaire ni d'importante désorganisation architecturale [4,5]. Les calcifications type calcosphérites sont fréquentes ainsi que la présence d'histiocytes spumeux (Figure 5.6). On peut également identifier la présence de pigments hémossidériniques brunâtres

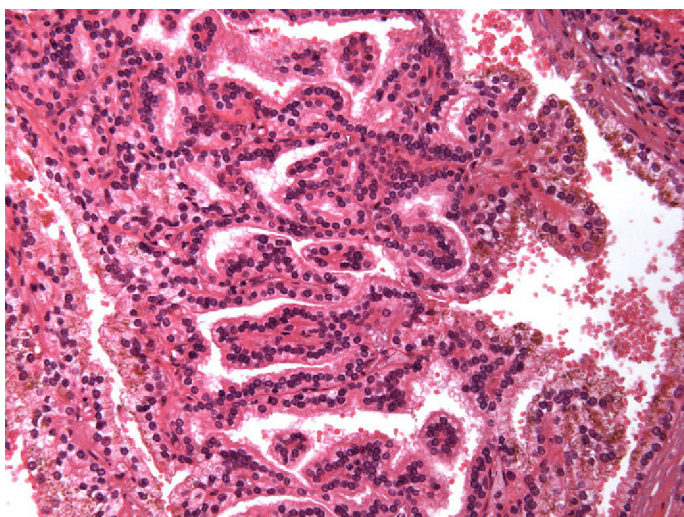


Figure 5.5 Carcinome papillaire de type 1 : papilles revêtues de cellules cubiques éosinophiles avec des noyaux peu atypiques, rangés en ligne sans pléomorphisme ni stratification.

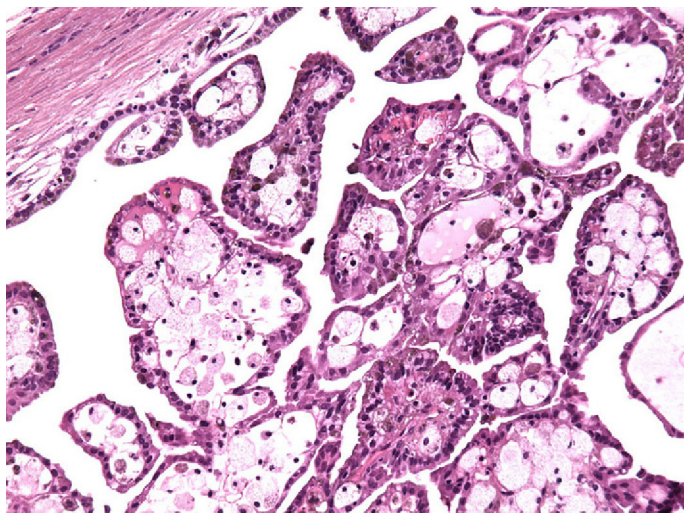


Figure 5.6 Carcinome papillaire de type 1 : l'axe des papilles est élargi, injecté d'histiocytes spumeux.

dans le cytoplasme apical des cellules tumorales. La nécrose de type ischémique est fréquente avec parfois des cristaux de cholestérol lancéolés. Cette nécrose est parfois quasi complète nécessitant des prélèvements multiples en particulier en périphérie sur la pseudocapsule pour identifier des cellules tumorales viables. Plusieurs variantes morphologiques sont décrites. Le carcinome papillaire solide décrit par Renshaw et al. présente une architecture d'aspect solide dans plus de 50 % de la tumeur [8]. Il s'agit en fait de micropapilles et tubules tassés les uns contre les autres donnant un aspect solide (Figure 5.7). Des formes gloméruloïdes et cribriformes peuvent être déroutantes morphologiquement ainsi que des formes à prédominance tubulaire. L'immunohistochimie pourra alors aider le diagnostic.

5.1.2.5 Techniques complémentaires

Le diagnostic est porté habituellement sur les colorations standard. Une étude immunohistochimique peut aider en cas de doute avec d'autres entités.

La cytokératine 7 est diffusément exprimée comme la racémase (AMACR) avec un marquage cytoplasmique granuleux intense (Figure 5.8) [4,5]. Le CD10, peu utile, est souvent exprimé en apical. En revanche, les marquages avec les anticorps anti-TFE3 et anti-anhydrase carbonique 9 sont négatifs.

La mise en évidence de trisomies 7 et 17 dans les cellules tumorales, par technique FISH ou CGH, peut aider au diagnostic des formes morphologiques inhabituelles [7].

5.1.2.6 Diagnostic différentiel

De nombreuses tumeurs rénales peuvent présenter une architecture papillaire mimant un carcinome papillaire de type 1. C'est l'analyse morphologique et cytologique précise aidée parfois de l'immunohistochimie qui permet d'affirmer le diagnostic.

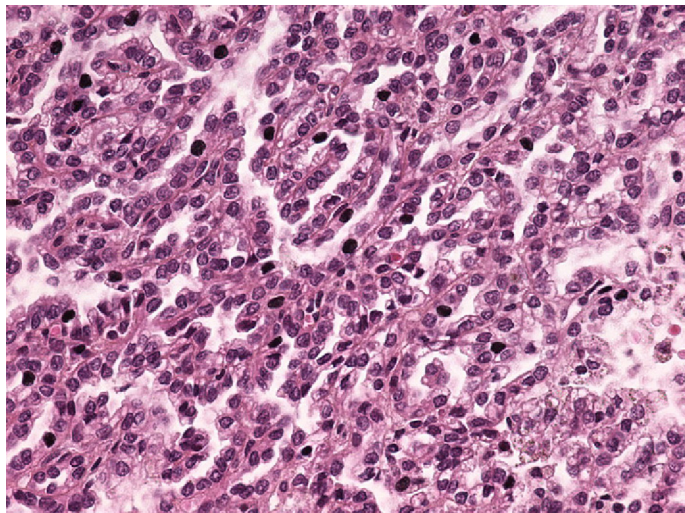


Figure 5.7 Carcinome papillaire de type solide : aspect massif, solide composé de micropapilles et tubules tassés.

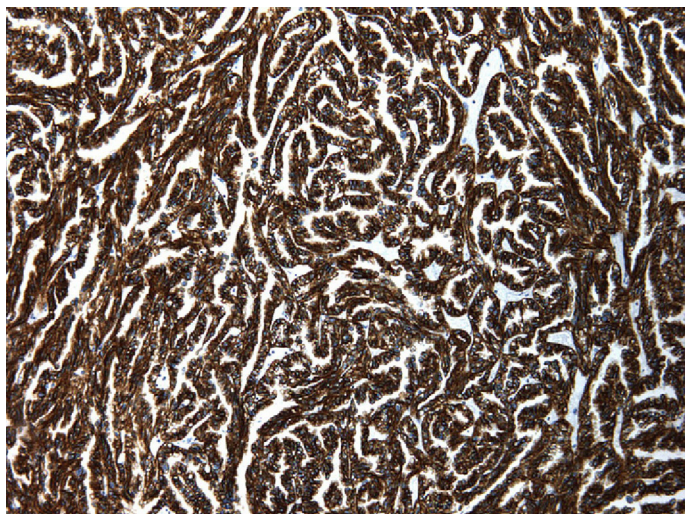


Figure 5.8 Carcinome papillaire de type 1 : expression diffuse et intense de la cytokératine 7.

La distinction avec un adénome papillaire qui présente la même morphologie se fera sur la taille de la lésion (> 5 mm) [1].

Un carcinome rénal à cellules claires peut présenter une partie de son architecture sous forme de papilles mais ces secteurs sont inférieurs à 50 % de la tumeur et un secteur conventionnel à cellules claires avec riche vascularisation est toujours présent. Un échantillonnage de la tumeur permettra de l'identifier. La négativité

de la cytokératine 7 et la positivité de l'anhydrase carbonique 9 peuvent également renforcer le diagnostic.

Un carcinome à translocation TFE3 peut également être discuté. Le contexte d'un sujet jeune, l'aspect plus pléomorphe de la prolifération papillaire, l'absence d'histiocytes spumeux et surtout en cas de moindre doute le marquage avec l'anticorps anti-TFE3 et la FISH permettront d'écarter ce diagnostic.

Un carcinome papillaire à cellules claires, entité récente, peut être confondu avec un papillaire conventionnel de type 1. Il s'agit d'une tumeur d'architecture essentiellement papillaire mais les papilles sont plus courtes, abortives sans histiocytes spumeux. L'aspect des cellules est très caractéristique avec des cellules au cytoplasme abondant clair. Les noyaux sont situés au pôle moyen ou apical des cellules avec une vacuole claire infranucléaire [7]. L'étude immunohistochimique permet le diagnostic différentiel. Le carcinome papillaire à cellules claires exprime diffusément la cytokératine 7, mais la racémase est constamment négative à la différence du carcinome papillaire conventionnel. Le CD10 est rarement exprimé alors que l'anhydrase carbonique 9 montre un marquage basolatéral. En FISH, il n'y a pas de trisomie 7 ou 17.

Un adénome métanéphrique peut également, essentiellement sur biopsie, poser des problèmes. Cette tumeur, rare et bénigne, est constituée de tubules, structures gloméruloïdes et parfois de papilles qui sont néanmoins courtes et peu développées. La cytologie est différente avec de petites cellules basophiles présentant très peu de cytoplasme et un noyau rond chromatique (Figure 5.9) [9]. La cytokératine 7 et la racémase sont négatives ou très focalement exprimées. WT-1 et le CD57 sont en revanche diffusément exprimés.

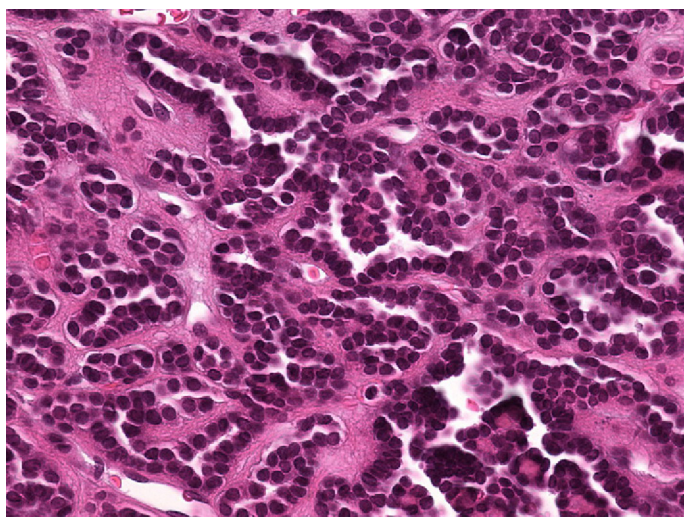


Figure 5.9 Adénome métanéphrique : tubules et micropapilles avec des cellules basophiles présentant très peu de cytoplasme (diagnostic différentiel d'un carcinome papillaire de type 1).

Un carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes peut présenter une partie de son architecture sous forme de structures papillaires, mais on identifie toujours la présence de longs tubules parallèles ramifiés avec un stroma myxoïde d'abondance variable. Le contingent de cellules fusiformes est parfois réduit. La CK7 est diffusément positive, la racémase plus focale. En FISH, il n'y a pas de trisomie 7 [7].

Un carcinome urothélial papillaire sera plus facilement éliminé par la localisation aux cavités pyélocalicielles, par l'aspect des papilles avec un revêtement fait de nombreuses assises de cellules urothéliales. L'immunomarquage montre une positivité de la CK7 mais aussi de P63, de la CK20, de GATA-3 et une négativité le plus souvent de PAX8.

5.1.2.7 Évolution – pronostic

Les carcinomes papillaires de type 1 ont un pronostic plus favorable que celui des carcinomes à cellules claires ou des carcinomes papillaires de type 2. L'évolution métastatique est rare. Le grade nucléaire de Furhman est un facteur pronostique de ce sous-type ainsi que la nécrose extensive [4,5].

5.1.3 Carcinome papillaire de type 2

5.1.3.1 Généralités – contexte clinique

La distinction morphologique type 1–type 2 a été proposée par Delahunt et al., qui ont montré une valeur pronostique à ce sous-typage [4,5].

Les carcinomes papillaires de type 2 sont plus rares que les types 1. Il s'agit de tumeurs de plus haut stade et de plus haut grade avec une évolution péjorative fréquente.

La majorité de ces tumeurs sont sporadiques, on les observe plus rarement dans le cadre du syndrome héréditaire de léiomyomatose cutanée et utérine associée au carcinome rénal (cf. chapitre oncogénétique)

5.1.3.2 Physiopathogénèse

Dans les carcinomes papillaires de type 2, on observe rarement des trisomies 7 et 17. En revanche, des pertes 1p, 3p et des gains 5q sont rapportés [6].

5.1.3.3 Macroscopie

C'est une tumeur le plus souvent unique, volumineuse, mal limitée et infiltrante. Elle est de coloration blanche avec de la nécrose et des suffusions hémorragiques. Elle s'étend souvent à la graisse périrénale ou au sinus du rein [4,5].

5.1.3.4 Microscopie

Les papilles sont épaisses, ramifiées, recouvertes de grandes cellules éosinophiles au cytoplasme abondant granuleux (Figure 5.10). Les noyaux sont pléomorphes, atypiques souvent fortement nucléolés avec une chromatine granuleuse dense. Il existe une pseudostratification nucléaire et une désorganisation architecturale (Figure 5.11) [4–6]. On peut observer des zones solides ou tubuleuses. De la nécrose tumorale

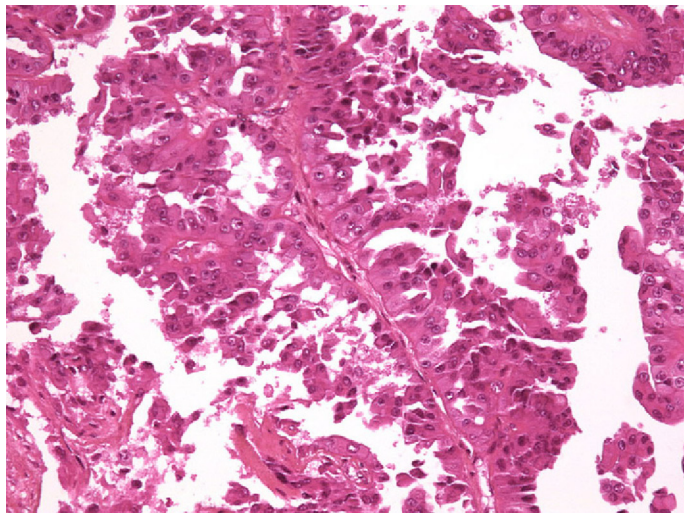


Figure 5.10 Carcinome papillaire de type 2 : papilles massives ramifiées revêtues de cellules cylindriques éosinophiles.

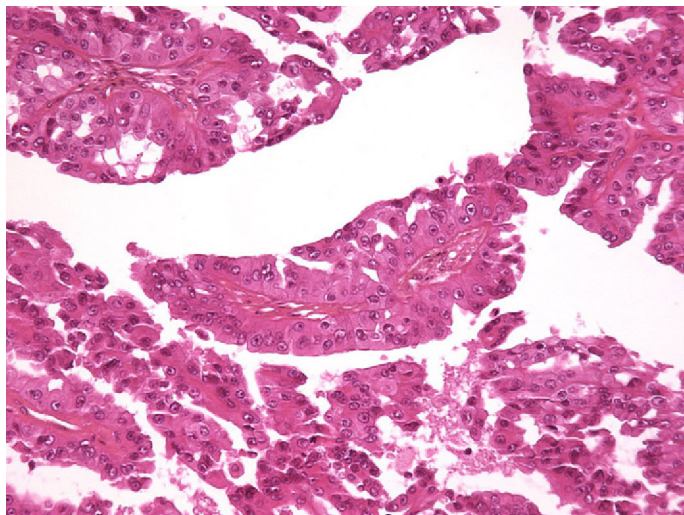


Figure 5.11 Carcinome papillaire de type 2 : cellules éosinophiles avec des noyaux atypiques, irréguliers, nucléolés et stratifiés.

et des remaniements hémorragiques sont fréquents ainsi que les embolies intravasculaires. Un contingent fusiforme sarcomatoïde peut être associé.

5.1.3.5 Techniques complémentaires

La cytokératine 7 est souvent moins exprimée que dans les types 1, voire négative. La racémase est en revanche exprimée ainsi que la topo-isomérase 2 [6].

5.1.3.6 *Diagnostic différentiel*

La distinction avec les carcinomes papillaires de type 1 se fait sur la morphologie des cellules. Dans les types 2, le cytoplasme plus abondant est très éosinophile et il existe un pléomorphisme et une pseudostratification nucléaire [7].

Un carcinome à translocation TFE3 doit être écarté. L'âge de survenue et surtout l'immunomarquage TFE3 et l'étude par FISH doivent être utilisés en cas de doute.

Un carcinome des tubes collecteurs, entité de diagnostic difficile, doit être également discuté. Cette tumeur est souvent centrée sur la médullaire. La prolifération tumorale est infiltrante, elle associe des papilles, des tubules et des plages solides au sein d'un stroma desmoplastique inflammatoire [7].

Un carcinome urothélial infiltrant sera éliminé sur l'infiltration à partir des cavités pyélocalicielles, la positivité de p63, de la CK5/6, de GATA-3.

5.1.3.7 *Évolution – pronostic*

C'est une tumeur plus agressive que le papillaire de type 1 avec un risque métastatique ganglionnaire, péritonéal et viscéral [4–6]. Ces tumeurs répondent moins bien aux traitements anti-angiogéniques ciblés.

5.1.4 *Carcinome papillaire à cellules oncocytaires*

5.1.4.1 *Généralités – contexte clinique*

Ce sous-type rare de carcinome papillaire a été individualisé du groupe des carcinomes papillaires à cellules éosinophiles. Il pourrait en fait ne pas correspondre à une réelle entité mais à une forme morphologique particulière de carcinome papillaire de type 1.

5.1.4.2 *Physiopathogenèse*

Des trisomies 7 et 17 sont souvent retrouvées comme dans le carcinome papillaire de type 1 [10].

5.1.4.3 *Macroscopie*

La tumeur mesure généralement moins de 6 cm. Elle est bien limitée, de localisation corticale, de coloration beige, marron ou jaunâtre avec parfois des remaniements hémorragiques [10–12].

5.1.4.4 *Microscopie*

Il s'agit d'une tumeur solide ou kystique composée de papilles délicates, longues parfois ramifiées. Ces papilles sont recouvertes de cellules cubiques ou cylindriques, au cytoplasme abondant éosinophile, granuleux ou oxyphile. Les noyaux sont rangés en ligne souvent à la partie moyenne des cellules [10–12]. Ces noyaux sont ronds, réguliers, hyperchromatiques avec un nucléole éosinophile bien visible, proéminent (Figures 5.12 et 5.13). Il n'y a pas de stratification nucléaire ni de pléomorphisme marqué. Il existe

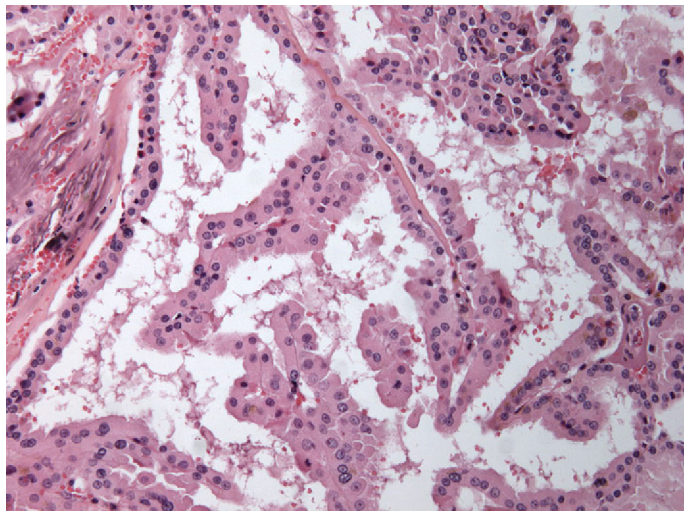


Figure 5.12 Carcinome papillaire de type oncocyttaire : longues papilles revêtues d'une assise de cellules cylindriques avec un cytoplasme abondant oxyphile.

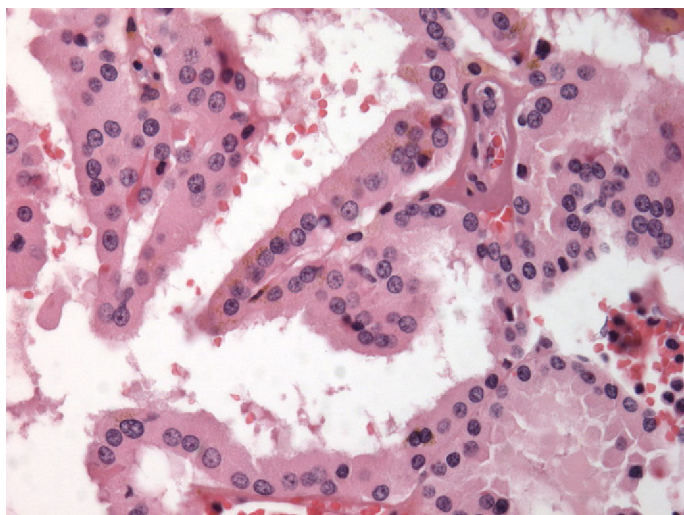


Figure 5.13 Carcinome papillaire de type oncocyttaire : cellules tumorales présentant des noyaux arrondis hyperchromatiques avec un nucléole proéminent mais sans pléomorphisme ni pluristratification.

souvent des histiocytes spumeux dans l'axe des papilles ainsi que des calcosphérites. Des secteurs plus solides mimant un oncocytome peuvent être présents [11].

5.1.4.5 Diagnostic différentiel

Il se fait essentiellement avec le carcinome papillaire de type 2. La distinction se fait sur l'absence de pléomorphisme nucléaire et de pseudostratification.

5.1.4.6 *Techniques complémentaires*

La cytokératine 7 et la racémase sont habituellement diffusément exprimées. La FISH retrouve souvent des trisomies 7 et 17 [10,11].

5.1.4.7 *Évolution – pronostic*

Le pronostic de ces tumeurs est favorable. Il est identique à celui des carcinomes papillaires de type 1. Il pourrait en fait correspondre à un sous-groupe morphologique de type 1 et ce d'autant que l'on observe parfois des images de passage entre type 1 conventionnel et papillaire oncocyttaire.

5.2 Entités tumorales récentes

5.2.1 *Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes*

5.2.1.1 *Généralités – contexte clinique*

Il s'agit d'une entité rare, de description récente, individualisée du groupe des carcinomes papillaires et des carcinomes des tubes collecteurs de bas grade. C'est une tumeur avec une prédominance féminine (H :F = 1 :4) et un âge de découverte large (17–80 ans). Cette tumeur est sporadique. Elle est unique et découverte de manière fortuite le plus souvent [13,14].

5.2.1.2 *Physiopathogenèse*

L'histogenèse de cette tumeur est encore inconnue. Il a été proposé une origine des cellules de l'anse de Henlé. Cependant, des études ont montré également l'expression de marqueurs du tube contourné proximal [13].

5.2.1.3 *Macroscopie*

Il s'agit d'une tumeur solide bien limitée parfois encapsulée mesurant de 2 à 20 cm. Cette tumeur est unique de coloration blanche, grise ou jaune (Figure 5.14). Les remaniements hémorragiques et nécrotiques sont rares [13,14].

5.2.1.4 *Microscopie*

L'architecture tumorale est caractéristique. Elle est composée de longs tubules organisés de façon parallèle parfois branchés (Figure 5.15). Ces tubules sont revêtus de cellules cubiques ou cylindriques au cytoplasme basophile ou clarifié. Les noyaux sont arrondis peu atypiques avec une chromatine fine, de petits nucléoles (Figure 5.16) [13,14]. Quelques papilles peuvent être observées en faible nombre généralement. Un stroma myxoïde est souvent présent mais il est parfois très limité et des prélèvements multiples seront alors utiles pour l'identifier. De fréquentes vacuolisations au sein du stroma sont observées (Figure 5.17). Un contingent de cellules fusiformes qui fait partie de la définition est généralement présent. Il s'agit de cellules éosinophiles allongées, étirées au cytoplasme peu abondant sans atypies marquées ni activité

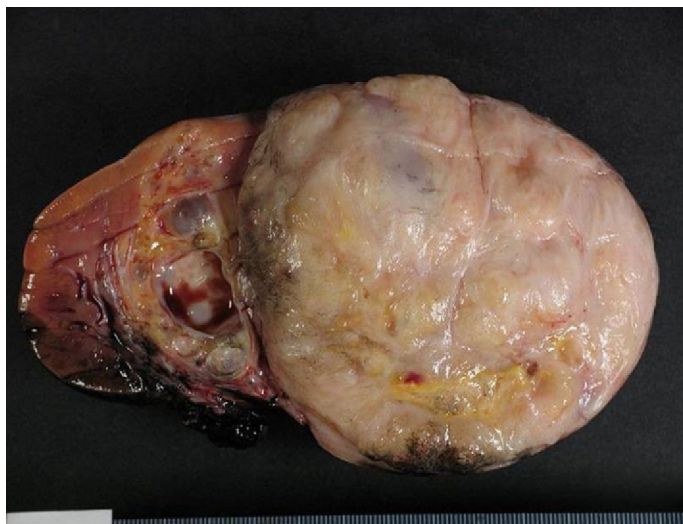


Figure 5.14 Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes. Macroscopie : tumeur solide bien limitée de couleur blanc-jaune.

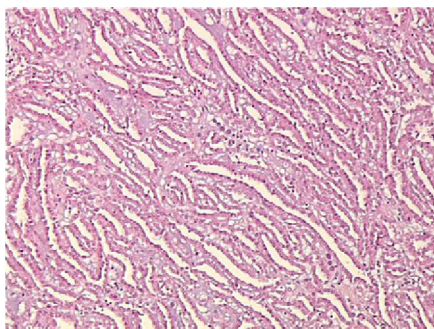


Figure 5.15 Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes : tumeur solide composée de longs tubules parallèles.

mitotique importante (Figure 5.18). Ces cellules fusiformes sont parfois organisées en faisceaux responsables d'un aspect pseudoléiomyomateux [13]. Les noyaux sont peu atypiques, de bas grade. Il se distingue donc clairement d'un contingent sarcomatoïde qui est de haut grade [15]. On peut occasionnellement observer des cellules claires, des amas de macrophages spumeux, des calcifications psammomateuses.

Il existe des formes inhabituelles morphologiques comme une variante pauvre en mucine constituée de façon prédominante des cellules fusiformes en faisceaux avec de rares tubules [16]. On décrit également des formes essentiellement tubuleuses ou constituées de papilles prédominantes, le diagnostic différentiel avec un carcinome papillaire est alors difficile [16]. Un contingent sarcomatoïde ou des atypies

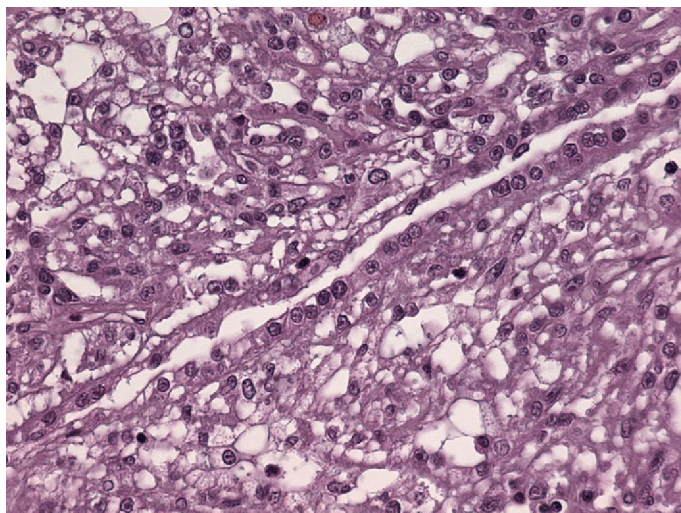


Figure 5.16 Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes : tubules bordés de cellules cubiques avec des noyaux ronds peu atypiques de bas grade.

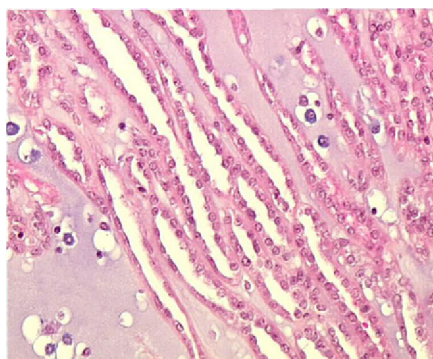


Figure 5.17 Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes : stroma mucineux abondant vacuolisé.

cytonucléaires marquées de haut grade dans le contingent tubuleux sont occasionnellement présents et sont alors associés à un pronostic plus péjoratif [15].

5.2.1.5 Techniques complémentaires

La coloration du bleu alcian et du fer colloïdal peuvent aider à mettre en évidence les foyers de mucine lorsqu'ils sont peu abondants. Le profil immunohistochimique est proche de celui des carcinomes papillaires avec une positivité de la cytokératine 7, de la racémase [13,14]. En revanche le CD10, la vimentine et le CD117 sont souvent négatifs. La FISH peut aider au diagnostic en montrant l'absence de trisomies 7, 17 et de perte du chromosome Y, par rapport à un carcinome papillaire.

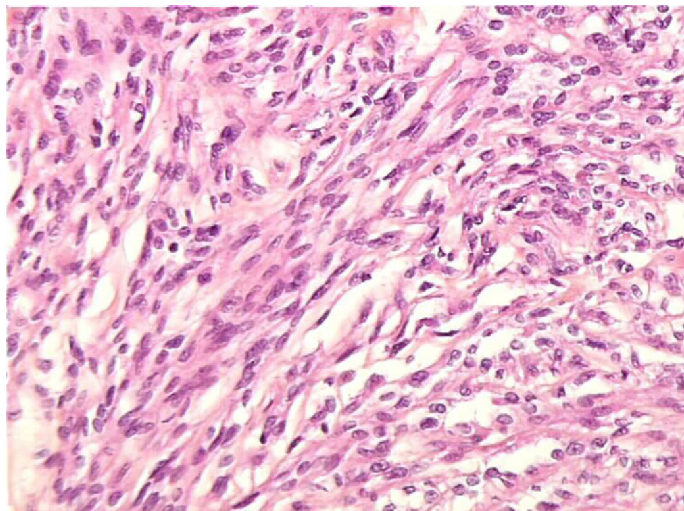


Figure 5.18 Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes : plages de cellules fusiformes en faisceaux sans atypies cytonucléaires.

5.2.1.6 Diagnostic différentiel

Il se pose donc essentiellement avec un carcinome papillaire de type 1. L'aspect des longs tubules parallèles, le contingent papillaire réduit, la mucine extracellulaire et le contingent de cellules fusiformes de bas grade sont autant d'arguments pour la distinction.

5.2.1.7 Évolution – pronostic

Il s'agit d'une tumeur de bas grade et de bon pronostic sauf en cas de contingent sarcomatoïde associé ou d'atypies cytonucléaires très marquées où une évolution métastatique ganglionnaire et hépatique est parfois observée [15].

5.2.2 Carcinome papillaire à cellules claires

5.2.2.1 Généralités – contexte clinique

Il s'agit d'une entité récente non encore reconnue par la classification de l'OMS 2004. Elle a été initialement décrite chez des patients insuffisants rénaux chroniques [17], mais on peut également l'observer sur rein normal [18]. Il existe une faible prédominance masculine avec un âge de découverte autour de 60 ans. La découverte est souvent fortuite, une symptomatologie rénale est rare.

5.2.2.2 Physiopathogénèse

Peu de données sont disponibles concernant cette nouvelle entité. Des études en CGH ont montré l'absence d'anomalies en particulier pas de trisomie 7 ou 17, pas de

délétions 3p ni d'hyperméthylation de VHL [18]. Il a été montré une hyperexpression de HIF1 α et de gènes cibles comme l'anhydrase carbonique IX ou Glut-1 sans mutations de VHL. Une étude des miRNAs a montré une hyperexpression de la famille des miRNA-200 impliqués en particulier dans la TEM [19].

5.2.2.3 Macroscopie

Il s'agit habituellement d'une tumeur rénale de petite taille, en moyenne de 2 à 3 cm, volontiers kystique parfois mixte : solide et kystique. Elle est bien limitée souvent encapsulée. Cette tumeur est unique ou multiple et peut s'associer à d'autres tumeurs [18, 20–22].

5.2.2.4 Microscopie

L'architecture associe des papilles, des tubules et des kystes. Les papilles sont souvent courtes parfois abortives, grêles sans histiocytes spumeux (Figures 5.19 et 5.20). Le revêtement est unistratifié, fait de cellules cubiques ou cylindriques basses avec un cytoplasme clair. Les noyaux sont ronds peu pléomorphes avec de petits nucléoles. Ces noyaux sont répartis au pôle apical ou en position intermédiaire dans la cellule avec une vacuole claire infranucléaire (Figure 5.21) [18–22]. L'aspect pouvant rappeler celui d'un endomètre sécrétoire débutant. Des secteurs tubuleux ou solides peuvent prédominer et poser des difficultés diagnostiques avec un carcinome à cellules claires (Figure 5.22). Dans les secteurs solides, on observe souvent un mélange de cellules claires et éosinophiles. Le stroma n'est pas aussi vascularisé que celui des carcinomes à cellules claires. En revanche, il peut présenter un aspect angioléiomyomateux (Figure 5.23). La nécrose tumorale est rare ainsi que les histiocytes spumeux.

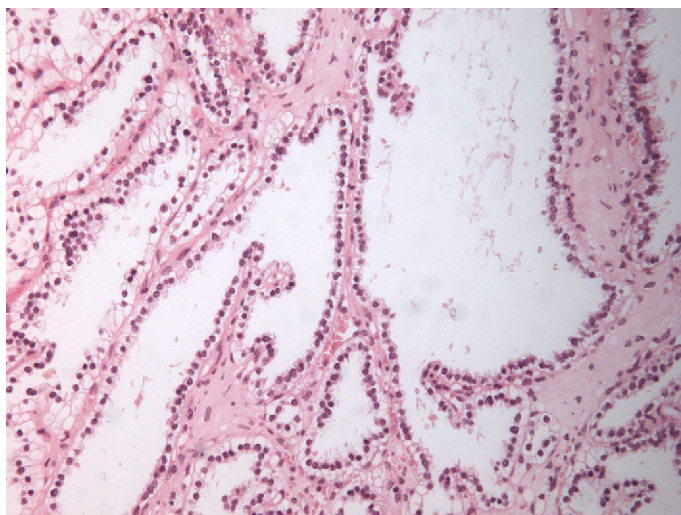


Figure 5.19 Carcinome papillaire à cellules claires : tumeur composée de papilles grêles et tubules.

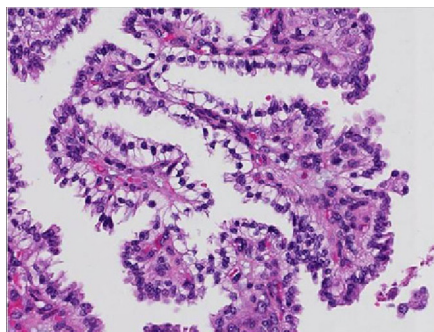


Figure 5.20 Carcinome papillaire à cellules claires : papilles grêles sans histiocytes spumeux, avec une assise de cellules au cytoplasme clair.

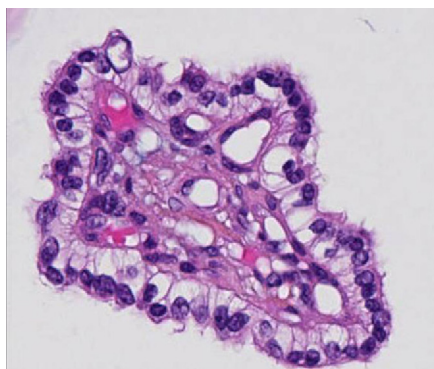


Figure 5.21 Carcinome papillaire à cellules claires : cellules cylindriques au cytoplasme clair avec des noyaux arrondis peu atypiques au pôle apical des cellules.

C'est une tumeur limitée au parenchyme rénal sans infiltration de la graisse périrénale ni de thrombose vasculaire.

5.2.2.5 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, ces tumeurs sont diffusément marquées par l'anticorps anti-cytokératine 7 (Figure 5.24) mais jamais avec la racémase ce qui est très utile pour le diagnostic différentiel avec un carcinome papillaire conventionnel. Le CD10 est négatif ou très focalement positif au pôle apical de cellules dans des formations kystiques. En revanche, on observe une positivité diffuse membranaire basolatérale de l'anhydrase carbonique 9 sans marquage apical comme dans les carcinomes à cellules claires [18,21]. TFE3 est toujours négatif.

En FISH, ces tumeurs ne présentent pas de trisomies 7 et 17 ni de perte de l'Y comme dans les carcinomes papillaires conventionnels ou d'anomalie de VHL en 3p comme dans les carcinomes à cellules claires [18]. En CHG, le profil est plat sans anomalie détectable.

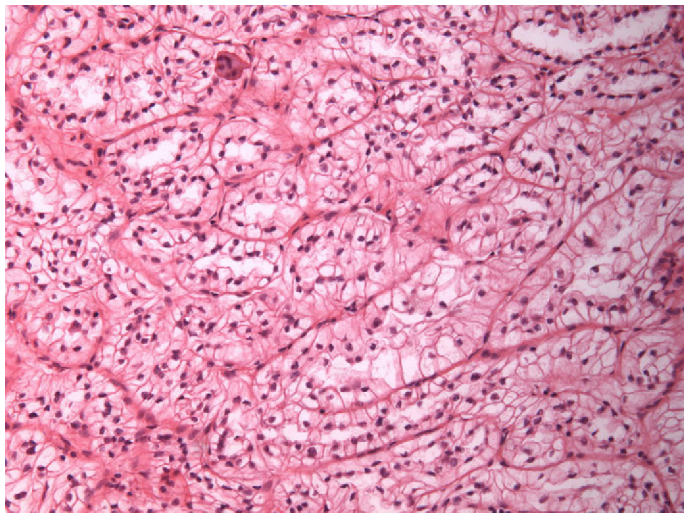


Figure 5.22 Carcinome papillaire à cellules claires : contingent tubuleux diffus mimant un carcinome à cellules claires.

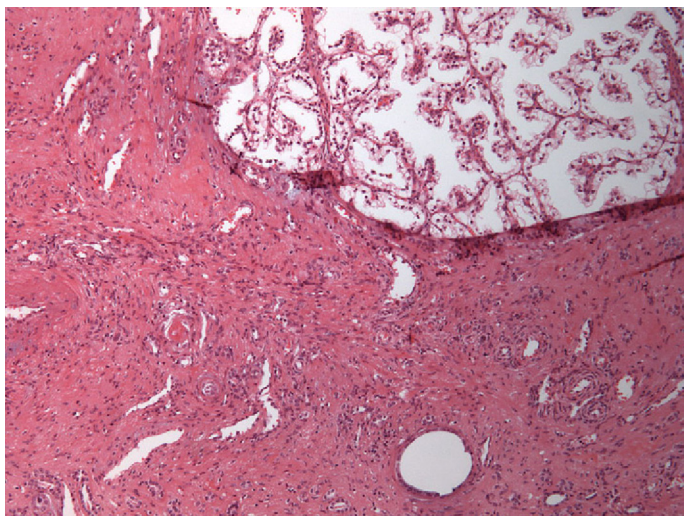


Figure 5.23 Carcinome papillaire à cellules claires : stroma angioléiomyomateux.

5.2.2.6 Diagnostic différentiel

Pour différencier un carcinome papillaire conventionnel de type 1 : l'aspect des cellules avec un cytoplasme clair diffus est inhabituel, ainsi que l'absence d'histiocytes spumeux et le profil immunohistochimique (CK7 + /racémase-/CAIX +).

Un carcinome à cellules claires sera écarté sur la présence de papilles diffuses, l'absence de vascularisation dense ramifiée et l'aspect des cellules avec des noyaux

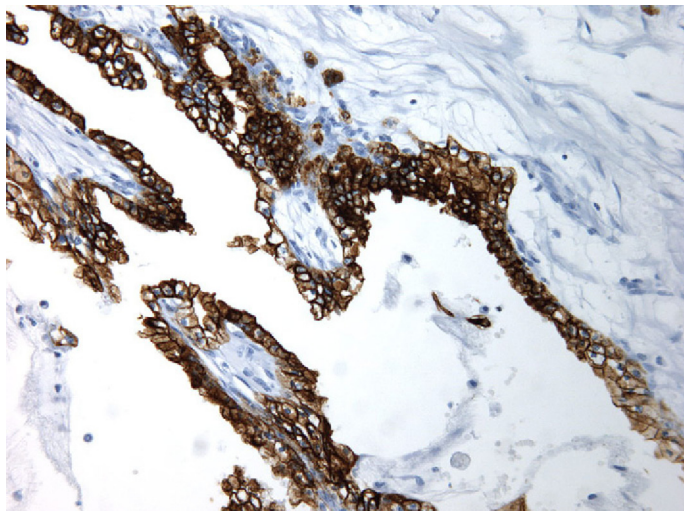


Figure 5.24 Carcinome papillaire à cellules claires : expression diffuse et constante de la cytokératine 7.

en position apicale. La positivité diffuse de la CK7 est également inhabituelle dans les carcinomes à cellules claires.

Un carcinome à translocation qui est fréquemment papillaire sera écarté sur la morphologie des cellules, le contexte de l'âge et surtout sur la négativité de l'immunomarquage avec TFE3.

5.2.2.7 Évolution – pronostic

C'est une tumeur de très bas grade, indolente. À ce jour, dans la littérature, aucune évolution métastatique n'a été rapportée mais le nombre de cas et le suivi sont encore limités.

5.2.3 Carcinome tubulokystique

5.2.3.1 Généralités – contexte clinique

Il s'agit également d'une entité rare, de description récente, non encore reconnue par l'OMS 2004. Elle a été identifiée à partir d'un groupe de carcinome des tubes collecteurs dit de bas grade. C'est une tumeur de l'adulte avec une moyenne de découverte à 60 ans et une nette prédominance masculine (1 :7) [23]. La plupart des cas sont de découverte fortuite, plus rarement, découverte par des douleurs lombaires ou une hématurie.

5.2.3.2 Physiopathogénèse

Cette tumeur est rattachée par certains auteurs au groupe des tumeurs papillaires. Elle s'en distingue néanmoins par l'absence de trisomie 7 et par une signature moléculaire en *microarray* différente [23–25].

5.2.3.3 Macroscopie

C'est une tumeur unique, bien limitée, développée dans la corticale et/ou la médullaire avec un aspect d'éponge micro-macrokystique. Elle mesure de 0,5 cm à 17 cm de grand axe. Cette tumeur peut infiltrer la graisse périrénale [23–25]. Les kystes contiennent parfois un liquide clair séreux. La tumeur est unique ou multiple et un carcinome papillaire est parfois associé à proximité.

5.2.3.4 Microscopie

La tumeur est non encapsulée. L'architecture est faite de kystes et de tubules mesurant de 0,05 à 2 mm et qui sont bordés de cellules éosinophiles cubiques ou cylindriques parfois en clous de tapissier (Figure 5.25) [23–25]. Le cytoplasme est abondant, éosinophile parfois granuleux plus rarement clarifié. Les noyaux sont arrondis, hyperchromatiques, avec un nucléole proéminent (Figure 5.26). Le stroma est oedémateux ou fibreux parfois sclérosant et peu vascularisé (Figure 5.27). Il y a peu de structures papillaires et pas d'amas de cellules claires [23–25]. Des formes présentant des foyers peu différenciés, composés de tubules ou travées de cellules très atypiques mimant un carcinome des tubes collecteurs ont été rapportées [26]. La tumeur peut infiltrer la graisse périrénale (Figure 5.28).

5.2.3.5 Techniques complémentaires

La racémase est diffusément exprimée. La cytokératine 7 est souvent positive mais de manière plus focale et faible. Le CD10 est souvent exprimé. Par technique FISH ou CGH, on observe fréquemment une trisomie 17, mais pas de trisomie 7 ce qui diffère des carcinomes papillaires conventionnels [23,24].

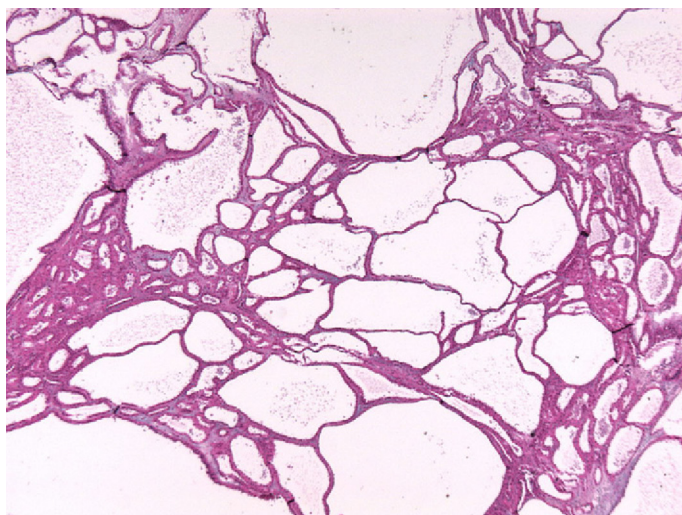


Figure 5.25 Carcinome tubulokystique : tumeur d'architecture micro-macrokystique diffuse.

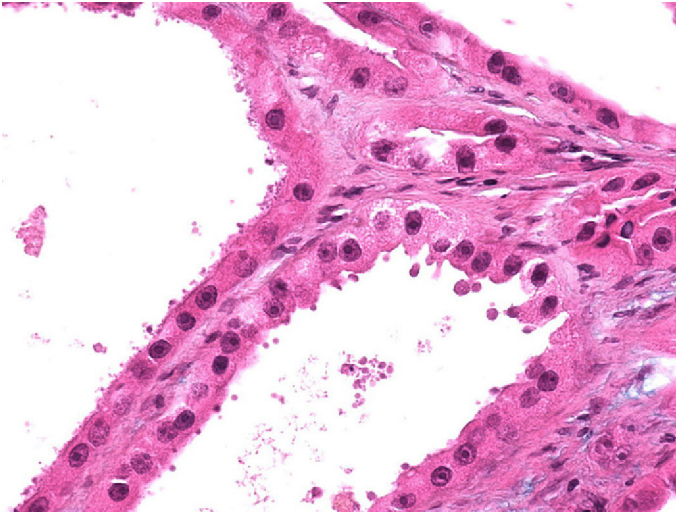


Figure 5.26 Carcinome tubulokystique : les kystes et tubules sont bordés de cellules éosinophiles avec un noyau rond hyperchromatique et nucléolé, aspect « en clou de tapissier ».

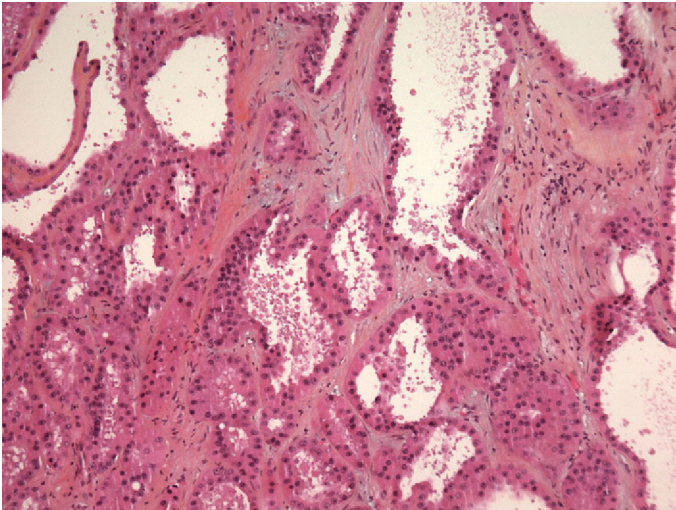


Figure 5.27 Carcinome tubulokystique : tubules et kystes développés dans un stroma sclérosant.

5.2.3.6 Diagnostic différentiel

Il faut écarter un néphrome kystique que l'on voit essentiellement chez la femme en périménopause. Le stroma du néphrome kystique prend souvent un aspect rappelant le cortex ovarien. Les kystes sont plus volumineux et sont bordés de cellules aplaties ou cubiques. Les cellules en clous de tapissier sont rares et les noyaux ne sont pas

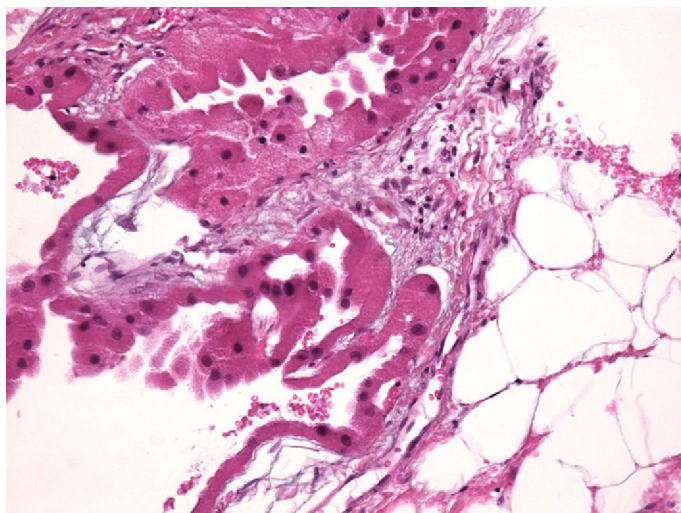


Figure 5.28 Carcinome tubulokystique : infiltration de la graisse périrénale.

fortement nucléolés. En immunohistochimie, les cellules du stroma expriment fortement les récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone.

Un oncocytome kystique peut être discuté mais l'aspect des cellules est différent, plus abondant très éosinophile granuleux sans cadre cytoplasmique bien défini. Les noyaux sont très ronds avec un ou plusieurs petits nucléoles en périphérie.

Un carcinome multiloculaire kystique sera écarté sur la cytologie différente car les kystes ne sont pas bordés de cellules éosinophiles avec un nucléole proéminent, mais de cellules claires que l'on peut retrouver également entre les kystes.

5.2.3.7 Évolution – pronostic

C'est une tumeur de bas grade et de bon pronostic malgré l'aspect de haut grade des noyaux (il ne faut pas appliquer le *grading* nucléaire de Fuhrman) mais quelques rares cas de métastases ganglionnaires, hépatiques ou osseuses ont été rapportés [26].

5.2.4 Carcinome folliculaire rénal thyroid-like

5.2.4.1 Généralités – contexte clinique

Il s'agit d'une tumeur très rare, de description récente et non encore reconnue par l'OMS 2004. Les patients sont des adultes âgés de 29 à 83 ans sans prédilection de sexe. La découverte est fortuite le plus souvent [27].

5.2.4.2 Physiopathogénèse

Très peu de données sont disponibles concernant cette nouvelle entité. Une étude en CGH d'un cas n'a pas montré d'anomalies.

5.2.4.3 *Macroscopie*

La tumeur est bien limitée parfois encapsulée. Elle mesure de 1,9 cm à 11,8 cm. Elle est unique et limitée au rein, homogène de coloration beige ou brune [27].

5.2.4.4 *Microscopie*

La tumeur est bien limitée par une capsule fibreuse épaisse. L’architecture est folliculaire avec des micro- et macrofollicules remplis d’un matériel éosinophile d’allure colloïde. Il n’y a pas de papilles ni de cellules claires ou de cellules fusiformes. Les cellules qui bordent les vésicules sont cubiques avec un cytoplasme éosinophile ou basophile [27]. Les noyaux sont ronds plus rarement ovalaires sans nucléole proéminent. Il n’y a pas d’anomalies nucléaires de type carcinome papillaire thyroïdien (inclusions, noyaux troués ou rainurés). Les mitoses sont rares, il n’y a pas de nécrose ni d’embolies intravasculaires. On observe parfois un stroma lymphoïde et des calcifications.

5.2.4.5 *Techniques complémentaires*

Les marquages avec la thyroglobuline et TTF1 sont négatifs ainsi que PAX2, CD10 et la racémase. La CK7 est parfois exprimée [27].

5.2.4.6 *Diagnostic différentiel*

Compte tenu de l’aspect morphologique, le diagnostic différentiel principal est bien sûr une métastase d’un carcinome thyroïdien. La cytologie est différente de celle des carcinomes papillaires thyroïdiens et surtout l’immunohistochimie montre une négativité de TTF1 et de la thyroglobuline. Une tumeur carcinoïde rénale sera éliminée sur la négativité des marqueurs neuroendocrines.

5.2.4.7 *Évolution – pronostic*

Les rares cas décrits ont eu une évolution favorable, seul un cas était associé à des métastases ganglionnaires hilaires [27,28].

5.3 **Points forts**

Tableau de synthèse « ce qu’il faut retenir »

	Macroscopie	Microscopie	Immunohisto- tochimie	Techniques moléculaires
Carcinome papillaire de type 1	Tumeur unique ou multifocale Parfois nécrose extensive	Papilles – tubules Cellules cubiques baso- philes ou éosinophiles Noyaux peu atypiques de bas grade rangés en ligne Pas de stratification nucléaire	CK7 + / AMACR + / CD10+	FISH, CGH : Trisomies 7 et 17

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir » (suite)

	Macroscopie	Microscopie	Immunohistochimie	Techniques moléculaires
Carcinome papillaire de type 2	Tumeur unique Remaniements hémorragiques et nécrotiques	Papilles avec cellules éosinophiles Noyaux atypiques nucléolés de haut grade Stratifications nucléaires Pléomorphisme cellulaire	CK7± AMACR+ Topo-isomérase 2+ CK20±	FISH-CGH : Rares trisomies 7 et 17 Anomalies chromosomiques complexes
Carcinome papillaire à cellules claires	Tumeur kystique < 5 cm	Papilles et tubules Cellules claires avec noyaux peu atypiques en position apicale Peu ou pas d'histiocytes Stroma musculaire lisse fréquent	CK7 + / AMACR–/CA IX + /CD10±	FISH-CGH : Pas d'anomalie récurrente, pas de trisomie 7 et 17
Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes	Tumeur unique solide	Longs tubules Cellules cubiques de bas grade Stroma mucineux Contingent de cellules fusiformes de bas grade	CK7+ AMACR+	FISH –CGH : Pas de trisomies 7 et 17
Carcinome tubulokystique	Tumeur unique kystique Aspect d'éponge	Kystes et tubules de taille variée Cellules éosinophiles Noyaux ronds avec nucléoles proéminents Stroma desmoplasique	CK7± AMACR+	FISH-CGH : Trisomie 17 sans trisomie 7
Carcinome folliculaire rénal <i>thyroid-like</i>	Tumeur unique solide	Acini, follicules Cellules éosinophiles Matériel <i>colloid-like</i>	CK7± TTF1, thyro-globuline–	FISH-CGH : Pas d'anomalie récurrente connue

Références

1. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics : tumour of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Wang KL, Weinrach DM, Luna C, Han M, Lin F, Teh BT, et al. Renal papillary adenoma – a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. Hum Pathol 2007;38:239–46.
3. Algaba F. Renal adenomas : pathological differential diagnosis with malignant tumors. Adv Urol 2008;974848:1–4.
4. Delahunt B, Eble JN, McCredie MRE, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous M. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma : comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001;32:590–5.

5. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10:537-44.
6. Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, Selignon DB, Rao NP, LaRochelle JC, et al. Cytogenetic and molecular tumors profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:1162-9.
7. Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. *Adv Anat Pathol* 2011;18:120-32.
8. Renshaw AA, Zhang H, Corless CL, Fletcher JA, Pins MR. Solid variants of papillary renal cell carcinoma : clinicopathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1203-9.
9. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:41-53.
10. Kunju LP, Wojno K, Wolf JS, Cheng L, Shah RB. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and non overlapping low grade nuclei : expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol* 2008;39:96-101.
11. Hes O, Brunelli M, Michal M, Rocca PC, Hora M, Chilosi M, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma : a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:133-9.
12. Lefevre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, et al. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells : clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1576-81.
13. Fine SW, Argani P, De Marzo AM, Delahunt B, Sebo TJ, Reuter VE, et al. Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1554-60.
14. Paner GP, Strigley JR, Radhakrishnan A, Cohen C, Skinnider BF, Tickoo SK, et al. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2006;30:13-9.
15. Dhillon J, Amin MB, Selbs E, Turi GK, Paner GP, Reuter VE. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. *Am J Surg Pathol* 2009;33:44-9.
16. Farghaly H. Mucin poor mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney, with non classic morphologic variant of spindle cell predominance and psammomatous calcification. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:59-62.
17. Tickoo SK, De Peralta-Venturina M, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease. An experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-53.
18. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma. A distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1239-45.
19. Lawrie CH, Larrea E, Larrinaga G, Goicoechea I, Arestin M, Fernandez-Mercado M, et al. Targeted next generation sequencing and non coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J Pathol* 2013;2-3.
20. Ross H, Martignoni G, Argani P. Renal cell carcinoma with clear cell and papillary features. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:391-9.
21. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma : differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.

22. Goyal R, Gersbach E, Yang XJ, Rohan SM. Differential diagnosis of renal tumors with clear cell cytoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 2012;137:467–80.
23. Amin MB, Mac Lennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney. Clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:384–92.
24. Yang XJ, Zhou M, Hes O. Tubulocystic carcinoma of the kidney : clinicopathologic and molecular characterisation. *Am J Surg Pathol* 2008;32:177–87.
25. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney : a histologic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch* 2013;462:575–81.
26. Al-Hussain TO, Cheng L, Zhang S, Epstein JI. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci : a series of 3 cases with fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum Pathol* 2013;44:1406–11.
27. Amin MB, Gupta R, Hes O, McKenney JK, Michal M, Young AN, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2009;33:393–400.
28. Dhillon J, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Czerniak BA, Guo CC. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with metastases to the lungs and retroperitoneal lymph nodes. *Hum Pathol* 2011;42:146–50.

6 Carcinomes rénaux à translocation

Translocation associated renal cell carcinoma

Xavier Leroy

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie,
centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille,
France

mail : xavier.leroy@chru-lille.fr

Résumé

Les carcinomes à translocation sont des tumeurs qui touchent préférentiellement l'enfant et l'adulte jeune. Elles se caractérisent par une translocation impliquant un gène de la famille MTF (TFE3, TFEB) avec un partenaire variable. Microscopiquement, il s'agit d'une tumeur d'architecture le plus souvent papillaire mais pouvant morphologiquement ressembler à toutes les autres tumeurs du rein. En immunohistochimie, les marqueurs épithéliaux sont peu exprimés. En revanche le marquage avec TFE3 ou TFEB permet de suspecter le diagnostic par l'obtention d'un marquage nucléaire diffus. Il convient néanmoins de confirmer le diagnostic par une technique moléculaire comme la FISH ou la RT-PCR. Le pronostic de ces tumeurs est encore mal connu, il existe un risque métastatique ganglionnaire et viscéral parfois même de nombreuses années après le diagnostic initial.

Mots clés : Carcinome à translocation ; Enfant ; Adulte jeune ; TFE3 ; TFEB

Abstract

Translocation associated renal cell carcinoma is a rare tumor occurring usually in children or young adults. This tumor is characterized by a translocation between a gene of the MTF family (TFE3, TFEB) and a variable partner. Microscopically, the tumor is usually composed of papillae with clear and eosinophilic cells but it can also mimic all other renal tumors. Using immunohistochemistry, tumor cells are negative or weakly stained by epithelial markers. But a diffuse nuclear staining with antibodies to TFE3 or TFEB permits to diagnose this tumor. A molecular confirmation is obtained with FISH or RT-PCR assays. The prognosis remains uncertain and a metastatic spread is sometimes observed long time after the initial diagnosis.

Keywords: Translocation carcinoma; Children; Young adult; TFE3; TFEB

6.1 Carcinome à translocation TFE3-TFEB

6.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Les carcinomes rénaux à translocation sont des tumeurs individualisées ces dernières années grâce aux techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire par l'équipe de P. Argani [1]. Ces tumeurs qui sont préférentiellement diagnostiquées chez des sujets jeunes étaient appelées avant « carcinomes de type juvénile » ou confondues avec les carcinomes papillaires. Il s'agit d'une entité spécifique bien reconnue maintenant. Ce sont principalement des tumeurs de l'enfant, adolescent et adulte jeune [1–6]. Chez l'enfant, 50 % des carcinomes rénaux seraient des carcinomes à translocation. Chez l'adulte, l'incidence serait inférieure à 2 % de l'ensemble des cancers du rein. La majorité des cas survient avant l'âge de 45 ans, cependant on peut l'observer chez l'adulte de plus de 50 ans [2–10]. Une prépondérance féminine est observée dans certaines séries. Le seul facteur de risque identifié, dans 15 % des cas, est la notion dans les antécédents d'un traitement par chimiothérapie (inhibiteur de topo-isomérase II, agent alkylant) [2]. La découverte est généralement fortuite, plus rarement liée à des douleurs ou une hématurie.

Les carcinomes à translocations sont caractérisés sur le plan génétique par une translocation entre un des gènes de la famille MTF (*microphthalmia associated transcriptional factor*) : *TFE3* (situé en Xp11.2), *TFEB* (6p21), *TFEC* ou *MtTF* et un gène partenaire variable : *ASPSCR1* (*ASPL*), *NonO*, *PRCC*, *PSF*, *CLTC* ou alpha (partenaire unique de *TFEB*) [2–4]. *TFE3* et *TFEB* sont des facteurs de transcription impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques. Cette translocation va donner naissance à un transcrit de fusion et à la surexpression d'une protéine de fusion qui comporte la partie C-terminale de *TFE3* incluant un domaine de fixation à l'ADN et un signal de localisation nucléaire. Une des actions connues de l'oncoprotéine de fusion *TFE3* est l'activation transcriptionnelle du récepteur à tyrosine kinase *MET* [3]. On pourra mettre en évidence cette expression de la protéine de fusion *TFE3* par immunohistochimie. Ces tumeurs restent mal connues, mais un travail a montré récemment une hétérogénéité génomique avec des gains fréquents en 17q et des pertes en 9q, 3p et 17p [9].

6.1.2 Macroscopie

Il s'agit de tumeurs mesurant de quelques centimètres jusqu'à plus de 10 cm. Elles sont le plus souvent bien limitées de couleur blanc-jaune avec, pour les tumeurs volumineuses, des remaniements nécrotiques ou hémorragiques (Figure 6.1). On peut observer fréquemment des calcifications.

6.1.3 Microscopie

L'aspect morphologique le plus fréquent est celui d'une tumeur d'architecture papillaire et en nids, néanmoins de nombreuses variantes morphologiques trompeuses peuvent être observées [2,4–7].

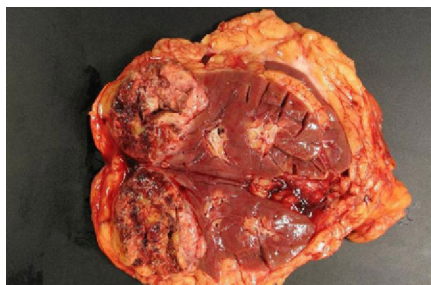


Figure 6.1 Aspect macroscopique d'un carcinome à translocation TFE3. Tumeur solide de coloration blanc-jaune avec remaniements hémorragiques.

La tumeur est composée de papilles ramifiées parfois fusionnées et de structures tubuleuses ou alvéolaires (Figures 6.2 et 6.3). Les cellules sont de grande taille, cubiques ou cylindriques, au cytoplasme clair ou éosinophile [2,4–7] (Figure 6.4). Les noyaux sont ronds ou ovalaires, hyperchromatiques, vésiculeux souvent nucléolés. Des irrégularités nucléaires « pseudo-chromophobes » (rainures, incisures, inclusion) peuvent être présentes (Figure 6.5) ainsi que des mitoses. Des calcifications de type calcosphérites sont souvent observées (Figure 6.6). Le stroma est d'abondance variable mais moins richement vascularisé que celui d'un carcinome à cellules claires. Les variantes morphologiques sont nombreuses : forme solide à cellules claires mimant un carcinome à cellules claires (Figures 6.7 et 6.8), forme éosinophile massive (Figure 6.9) ou pseudo-oncocytome. Une architecture tubulokystique, multiloculaire kystique ou à cellules fusiformes peut être également rencontrée.

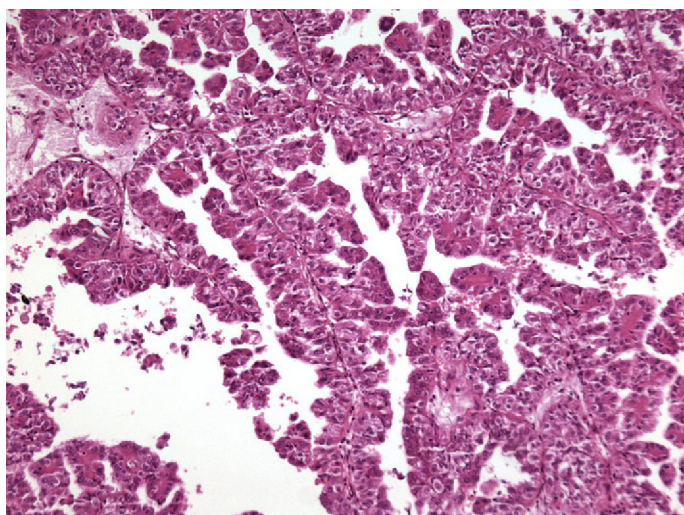


Figure 6.2 Carcinome à translocation TFE3 : architecture papillaire diffuse.

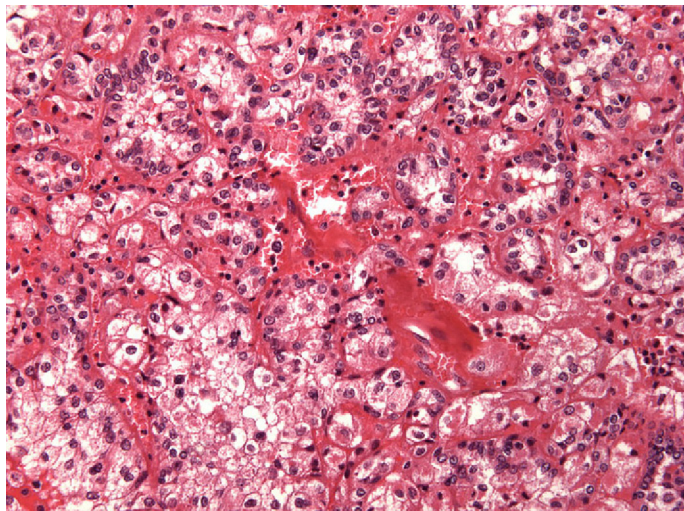


Figure 6.3 Carcinome à translocation TFE3 : architecture tubuleuse avec cellules claires et éosinophiles.

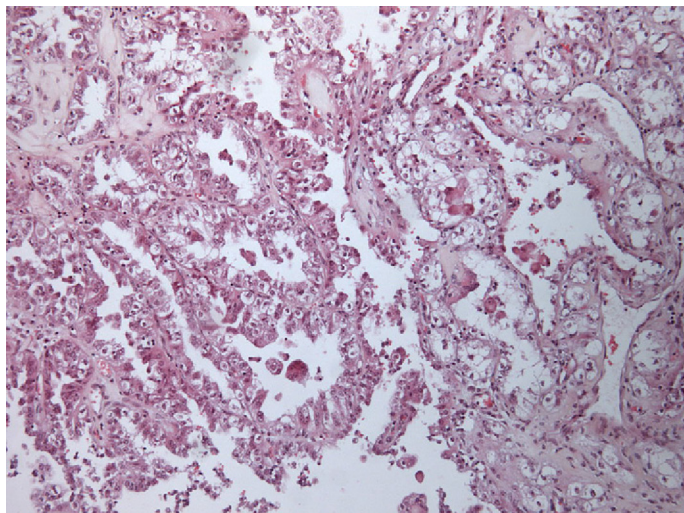


Figure 6.4 Carcinome à translocation TFE3 : papilles avec des cellules tumorales de grande taille au cytoplasme clair ou éosinophile.

Dans le sous-type TFEB, associé à la translocation t(6 ;11) (TFEB-alpha), la tumeur est souvent peu papillaire mais organisée en nids et amas tumoraux [8]. On y observe la présence de grandes cellules éosinophiles en amas avec au centre de plus petites cellules, claires polygonales avec des noyaux ronds centraux, autour de nodules hyalins (Figures 6.10 et 6.11).

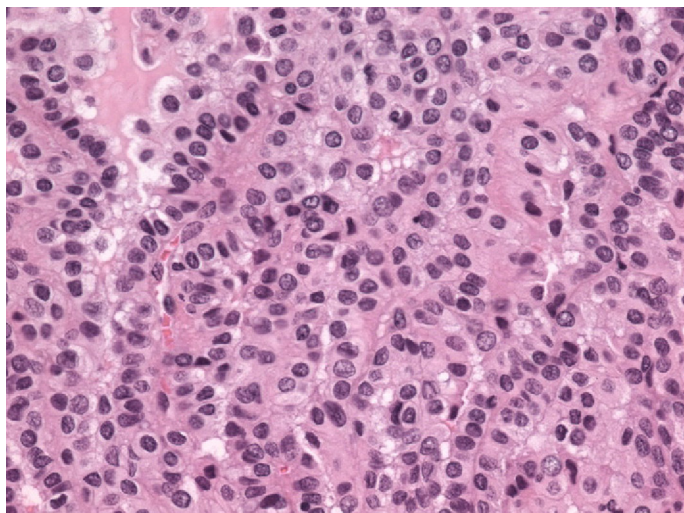


Figure 6.5 Carcinome à translocation TFE3 : noyaux irréguliers, hyperchromatiques parfois incisurés.

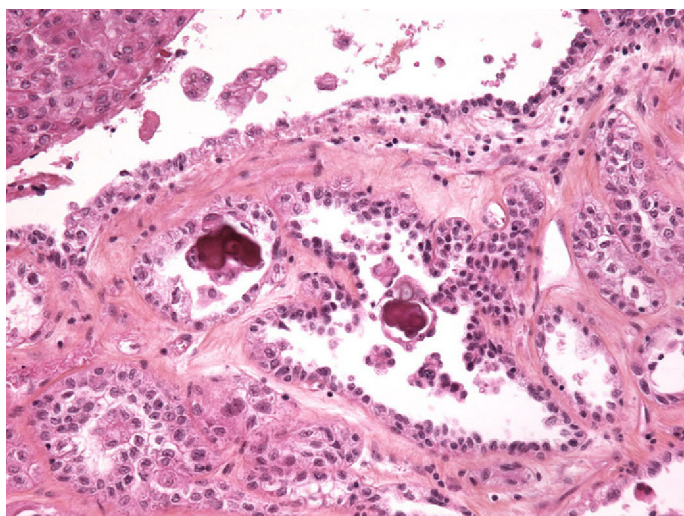


Figure 6.6 Carcinome à translocation TFE3 : papilles et tubules avec calcosphérites.

6.1.4 Techniques complémentaires

L'étude immunohistochimique montre souvent une absence ou une faible expression des marqueurs épithéliaux (cytokératines, EMA). En revanche, la racémase est souvent diffusément exprimée ainsi que la cathepsine K, le CD10, PAX-2 et PAX-8 [2,4-6]. Le marquage avec les anticorps anti-TFE3 et anti-TFEB permet de montrer

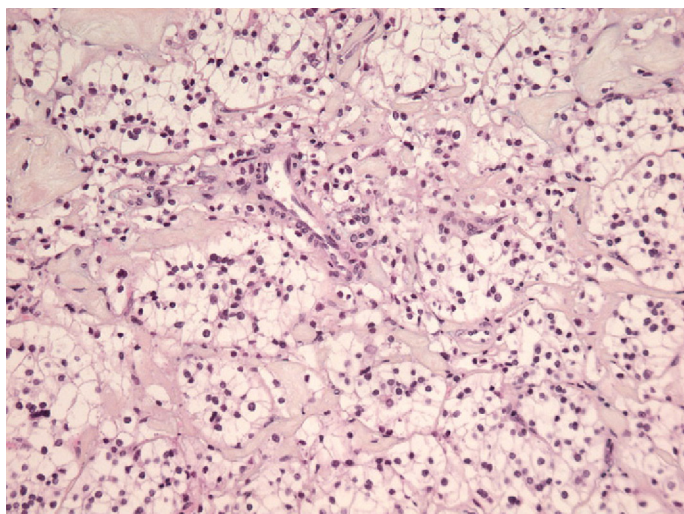


Figure 6.7 Carcinome à translocation TFE3 : architecture en nids de cellules claires mimant un carcinome à cellules claires.

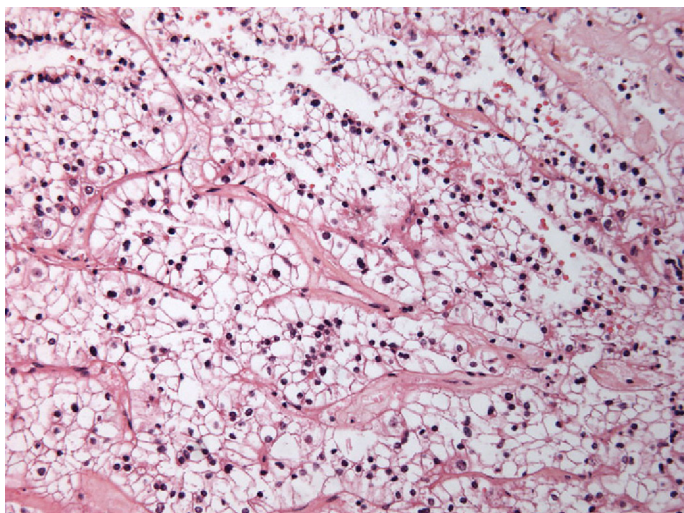


Figure 6.8 Carcinome à translocation TFE3 : massifs et tubules composés de cellules claires mimant un carcinome à cellules claires.

une expression nucléaire diffuse, visible à faible grossissement dans les cellules tumorales (Figures 6.12 et 6.13), les tubules rénaux normaux devant être négatifs. Cependant, ce marquage est parfois hétérogène, difficile à interpréter et il existe des faux positifs et des faux négatifs liés à la technique, à l'anticorps ainsi qu'à la qualité de la fixation [11,12]. La spécificité n'est pas parfaite puisque des PECOMes peuvent

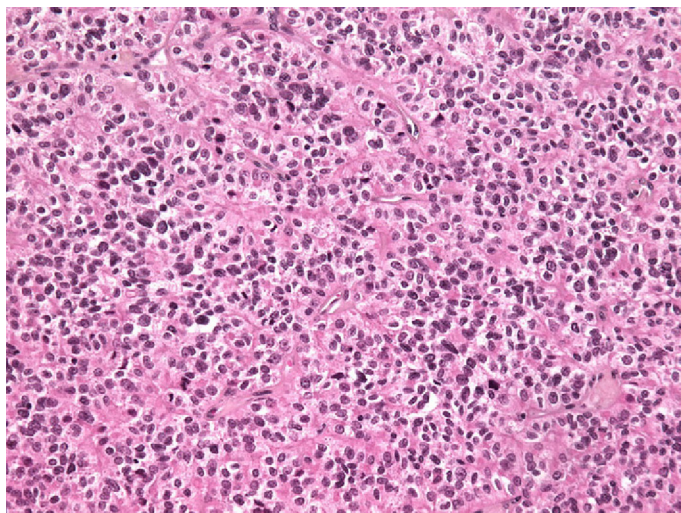


Figure 6.9 Carcinome à translocation TFE3 : architecture massive et solide avec des cellules éosinophiles.

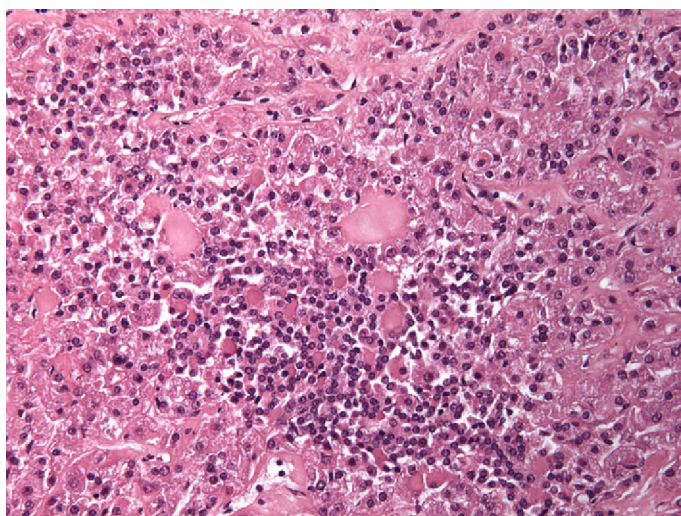


Figure 6.10 Carcinome à translocation TFEB : amas de grandes cellules éosinophiles en périphérie avec au centre des cellules de plus petite taille.

également exprimer TFE3. Les marqueurs mélaniques (HMB45 et Melan A) peuvent être exprimés dans certaines tumeurs [8].

C'est au niveau moléculaire qu'une confirmation doit être obtenue. Soit par la technique FISH, réalisable sur matériel en paraffine, soit par cytogénétique conventionnelle à partir de matériel tumoral frais ou encore par RT-PCR à la recherche de

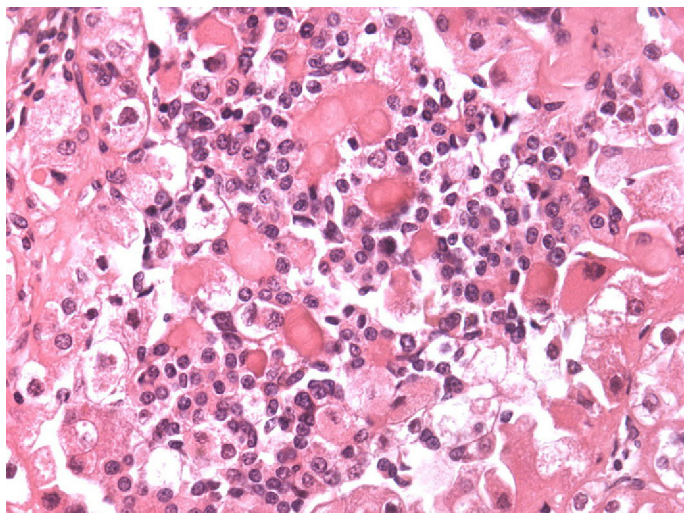


Figure 6.11 Carcinome à translocation TFE3 : petites cellules centrales avec noyaux hyperchromatiques, autour d'un matériel hyalin.

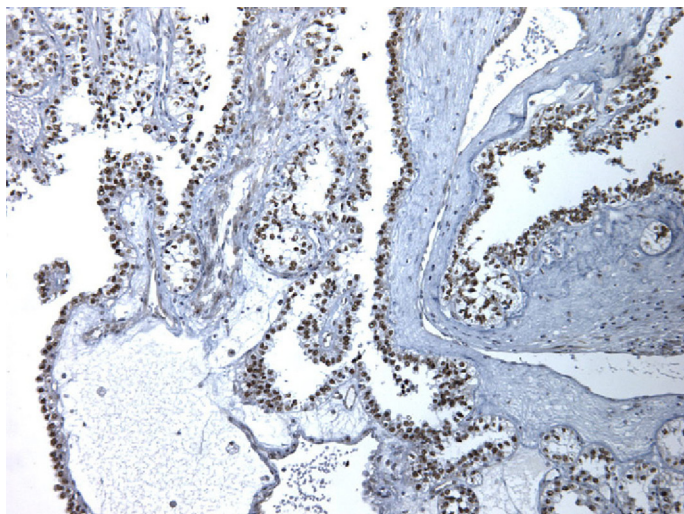


Figure 6.12 Carcinome à translocation TFE3 : marquage diffus nucléaire par anticorps anti-TFE3 dans une forme papillaire.

transcrits de fusion spécifiques. La technique FISH est la plus utilisée actuellement. La majorité des équipes utilisent des sondes de type Break-Apart, permettant de rechercher un réarrangement du gène *TFE3* ou *TFEB* (Figure 6.14) [11,2]. Des sondes de fusion concernant cette fois les principaux partenaires sont plus rarement utilisées. La RT-PCR peut également identifier les transcrits de fusion spécifiques. En revanche

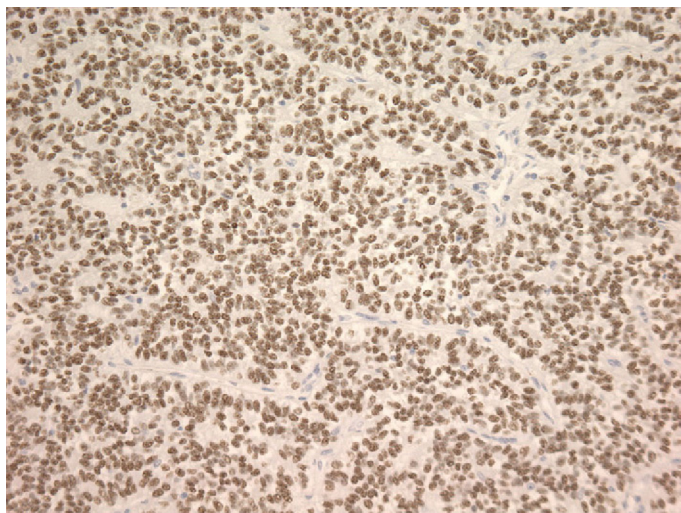


Figure 6.13 Carcinome à translocation TFE3 : marquage intense diffus nucléaire avec anticorps anti-TFE3 dans une forme solide à cellules éosinophiles.

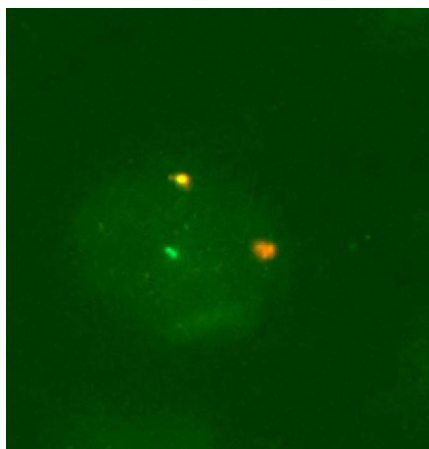


Figure 6.14 Carcinome à translocation TFE3 : réarrangement du gène *TFE3* mis en évidence par technique FISH chez une femme (un spot fusionné jaune et deux signaux disjoints bien séparés rouge – vert).

la cytogénétique, technique plus lourde et avec des échecs de pousse cellulaire, est actuellement moins employée.

La translocation impliquant TFE3 est également observée dans une forme rare de sarcome des tissus mous de l'adulte jeune : le sarcome alvéolaire. La translocation est plus volontiers déséquilibrée dans les sarcomes alvéolaires alors qu'elle est plus fréquemment équilibrée dans les tumeurs rénales.

6.1.5 Diagnostic différentiel

Carcinome papillaire : un âge supérieur à 50 ans, la présence de macrophages spumeux ainsi qu'un marquage diffus avec la CK7 et les données de la FISH (trisomies 7 et 17) et négativité de TFE3 sont en faveur d'un carcinome papillaire.

Carcinome à cellules claires : dans les formes peu papillaires, essentiellement acineuses et alvéolaires, le diagnostic différentiel microscopique peut être difficile mais la vascularisation est moins riche dans les carcinomes à translocation. L'immunomarquage TFE3 et la FISH sont alors d'une aide précieuse.

Un carcinome à cellules chromophobe, un oncocytome ou un angiomyolipome épithélioïde pourront être également discutés. L'étude immunohistochimique et moléculaire prendra toute sa place.

En pratique, il faut évoquer systématiquement ce diagnostic chez des sujets de moins de 40 ans et plus généralement devant toute tumeur rénale de morphologie inhabituelle quel que soit l'âge du patient.

6.1.6 Évolution – pronostic

Le pronostic des carcinomes à translocation est encore mal connu, compte tenu du faible nombre de cas rapportés et d'un recul clinique limité. Il est suggéré une évolution plus péjorative après 25 ans [5,7–9]. Chez l'enfant, même en cas de présentation métastatique ganglionnaire, le pronostic semble rester favorable. Chez l'adulte, l'évolution serait plus péjorative et une évolution métastatique viscérale peut intervenir parfois de nombreuses années après le diagnostic initial. Les sites métastatiques sont les ganglions locaux–régionaux, le foie, l'os ou les poumons [5–7]. Les thérapies ciblées utilisées dans les carcinomes à cellules claires, comme le sunitinib, semblent avoir une certaine efficacité. Des essais de thérapie utilisant des inhibiteurs de c-MET sont en cours ainsi que des inhibiteurs de la voie m-TOR [13].

6.2 Carcinome à cellules rénales avec fusion *VCL-ALK*

Des carcinomes rénaux avec fusion des gènes *VCL-ALK* ont été très récemment décrits dans une population pédiatrique [14]. Cette fusion est produite par une translocation t(2;10) qui peut être mise en évidence par FISH et qui conduit à une surexpression de la protéine de fusion ALK détectable en immunohistochimie. Il s'agit souvent d'enfants africains avec une drépanocytose. La tumeur est faite d'amas, de massifs, de cellules polygonales éosinophiles granuleuses avec des noyaux fortement nucléolés, évoquant parfois morphologiquement un carcinome médullaire ou un carcinome à cellules chromophobes. Des carcinomes rénaux avec fusion de *VCL-ALK* ont également été identifiés chez l'adulte sans drépanocytose [15,16]. Les tumeurs étaient alors d'aspect papillaire, tubuleux ou cribriforme avec des cellules éosinophiles d'aspect rhabdoïde et des cellules claires. En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient la CK7 et la racémase. Le pronostic de ces tumeurs reste incertain. Pour les quelques rares cas décrits chez l'adulte, l'évolution a été péjorative. Cependant

l'anomalie moléculaire observée pourrait ouvrir à une perspective thérapeutique avec des inhibiteurs d'ALK.

6.3 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

	Contexte	Macroscopie	Microscopie	Techniques complémentaires
Carcinome à translocation TFE	Enfant, adolescent, adulte jeune	Solide plus rarement kystique unique	Papilles, tubules, acini Cellules claires et éosinophiles Souvent haut grade nucléaire Calcifications Nodules hyalins	CK± P504S+ TFE3+ TFEB+ FISH : réarrangement TFE3 ou TFEB
Carcinome papillaire	Adultes	Tumeur solide/ kystique parfois multifocale (type 1)	Papilles +++ Tubules Cellules basophiles (type 1) Cellules éosinophiles atypiques (type 2)	CK7 + ++ P504S ++ TFE3– FISH : trisomies 7/17
Carcinome à cellules claires	adultes	Tumeur solide ou kystique	Papilles rares Plages, tubules, massifs Cellules claires Vascularisation très développée	CA 9 + Vimentine+ CK7– TFE3– FISH délétion 3p

Références

1. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasm with ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma. A distinctive entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001;159:179–92.
2. Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology* 2010;42:369–73.
3. Tsuda M, Davis IJ, Argani P, et al. TFE3 fusion activates MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res* 2007;67:919–29.
4. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfisher M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1149–60.

5. Camparo P, Vasiliu V, Moline V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas. Clinicopathologic, immunohistochemical and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008;35:656–70.
6. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, Albadine R, Ilei PB, Ladanyi M, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma: extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1295–303.
7. Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Paniz-Modolfi AE, Geller M, Yang Y, et al. Translocation renal cell carcinomas in adults: a single institution experience. *Am J Surg Pathol* 2012.
8. Rao Q, Liu B, Cheng L, Zhu Y, Shi QL, Wu B, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12). A clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1327–38.
9. Malouf G, Camparo P, Molinie V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol* 2011;185:24–9.
10. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Pearce KE, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol* 2012;.
11. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, Eble JN, Grignon DJ, Wang M, et al. TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11 2 translocation associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2013;37:804–15.
12. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Epstein JI, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1150–3.
13. Malouf G, Monzon FA, Couturier J, Molinie V, Escudier B, Camparo P, et al. Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4673–84.
14. Debelenko LV, Rimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, et al. Renal cell carcinoma with a novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 2011;24:430–42.
15. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer. *Cancer* 2012;118:4427–36.
16. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Akre MK, Leibovitch BC, Thompson H, et al. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol* 2012;25:1516–25.

7 Oncocytome, tumeur hybride, carcinome chromophile

Oncocytoma, hybrid tumor, chromophile carcinoma

Eva Compérat

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
mail : eva.comperat@psl.aphp.fr

Résumé

L'oncocytome est une tumeur bénigne du rein. Normalement d'aspect éosinophile, il ne montre pas d'atypies majeures d'un point de vue architectural ou cytologique. Néanmoins, des oncocytomes avec des atypies et même avec mitoses exceptionnelles ou de la nécrose ont été rapportés. Il est primordial de distinguer l'oncocytome du carcinome chromophile, qui a un potentiel métastatique. Le carcinome chromophile exprime au niveau cytoplasmique le fer colloïdal. La tumeur hybride réunit des caractéristiques d'oncocytomes et des carcinomes chromophiles. Il s'agit d'une entité rare, le problème majeur est la bénignité ou malignité de ces tumeurs, spécialement en cas de biopsie. Elles ont été souvent rapportées avec le syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Mots clés : Tumeurs du rein bénignes ; Oncocytome ; Tumeur hybride ; Carcinome chromophile ; Coloration de Hale ; Biopsie

Abstract

Oncocytoma is a benign tumor of the kidney. Normally of eosinophilic aspects, it displays no major architectural or cytological atypia. Nevertheless, oncocytomas with atypia and even exceptional mitosis or necrosis have been reported. Distinguishing renal oncocytoma from chromophile and other renal carcinomas is essential, considering their differing biological potential. The major differential diagnosis is chromophile renal cell carcinoma with potentially malignant biological behavior. This tumor stains positively in the cytoplasm with the Hale staining. Hybrid tumors display histological features of oncocytoma and chromophile carcinoma. These tumors are exceedingly rare, the major issue is whether to consider them as benign or malignant especially on biopsy material. They are frequently discovered during Birt-Hogg-Dubé disease.

Keywords: Benign renal tumors; Oncocytoma; Hybrid tumor; Chromophile carcinoma; Hale staining; Biopsy

7.1 Oncocytome

7.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

L'oncocytome, décrit en 1942 par Zippel, puis Klein et Valensi, est une tumeur bénigne représentant 3 à 7 % des néoplasmes rénaux chez l'adulte [1]. L'âge de découverte se situe entre 50 et 70 ans avec une nette prédominance masculine (2/1). Cette tumeur a des aspects macroscopiques, histologiques, ultrastructuraux et cytogénétiques bien particuliers.

Sa découverte est le plus souvent fortuite, rarement au décours d'hématurie, de douleurs du flanc ou d'une masse palpable.

Cytologiquement, les oncocytomes se caractérisent par la présence de cellules riches en mitochondries [2]. Génétiquement, le caryotype des oncocytomes est variable. Quelques cas de perte des chromosomes 1 et 14 ont été rapportés. Des trisomies 7, monosomies 3, 14 et X semblent être relativement fréquentes. D'autres auteurs ont rapporté une translocation t(5;11)(q35, q13). La plupart des oncocytomes ont une population génétiquement mixte avec des caryotypes typiques et atypiques [3].

7.1.2 Macroscopie

L'aspect macroscopique est assez typique. La lésion est de couleur brunâtre ou acajou, généralement bien limitée, avec une cicatrice plus ou moins centrale dans environ 30 % des cas. Des formations kystiques et hémorragiques ont été observées. Cette tumeur peut atteindre une taille assez importante jusqu'à détruire le parenchyme rénal (Figures 7.1 et 7.2).

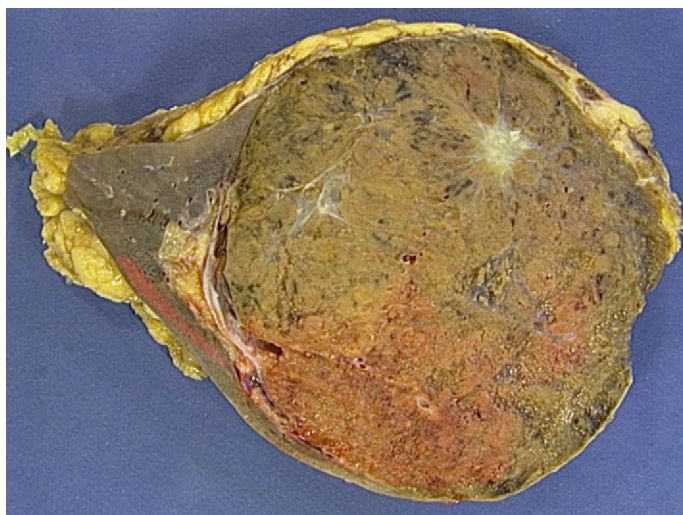


Figure 7.1 Oncocytome de 14 cm, détruisant le rein avec cicatrice intratumorale.

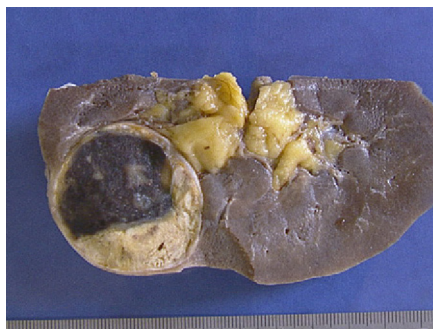


Figure 7.2 Oncocytome avec aspect moins typique, néanmoins il n'est pas rare d'observer des aspects hémorragiques intratumoraux.

7.1.3 Microscopie

Histologiquement, il s'agit d'une tumeur d'aspect assez caractéristique composée de cellules éosinophiles aux cadres cellulaires bien visibles mais non accentués. Les noyaux sont ronds et réguliers, centrés par un nucléole. Parfois, on peut observer un certain degré de polymorphisme cellulaire avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique avec anisocaryose et présence de noyaux hyperchromatiques (Figure 7.3). Différents types d'architecture ont été décrits. Le plus fréquemment, les cellules tumorales se disposent en nappes, en massifs ou en îlots agencés les uns contre les autres. L'architecture en îlots est souvent prédominante au centre de la tumeur et devient moins évidente en périphérie avec des aspects plus confluents, voire

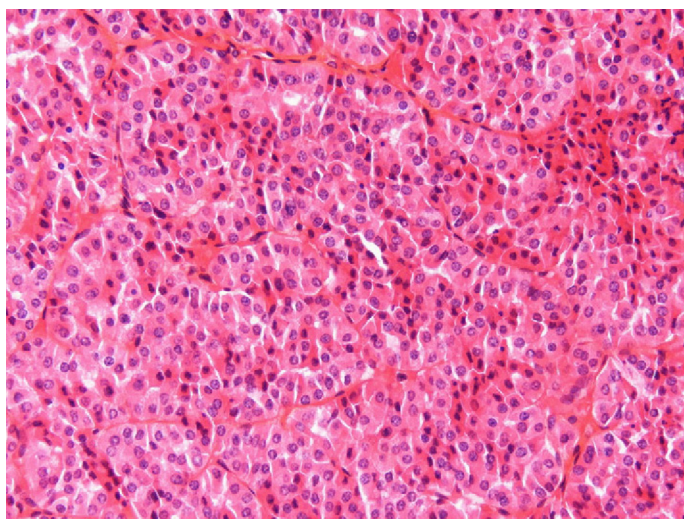


Figure 7.3 Cellules éosinophiles, les noyaux ont une ressemblance, absence d'atypies, de mitoses ou de nécrose (HES $\times 20$).

en nappes (Figure 7.4). Au centre, la cicatrice fibreuse peut laisser place à un stroma lâche ou myxoïde. Des aspects microkystiques, trabéculaires et tubulaires sont également possibles, toujours constitués du même type cellulaire (Figure 7.5). Focalement, on peut enfin observer des aspects kystiques. Les remaniements hémorragiques et nécrotiques sont rares [1].

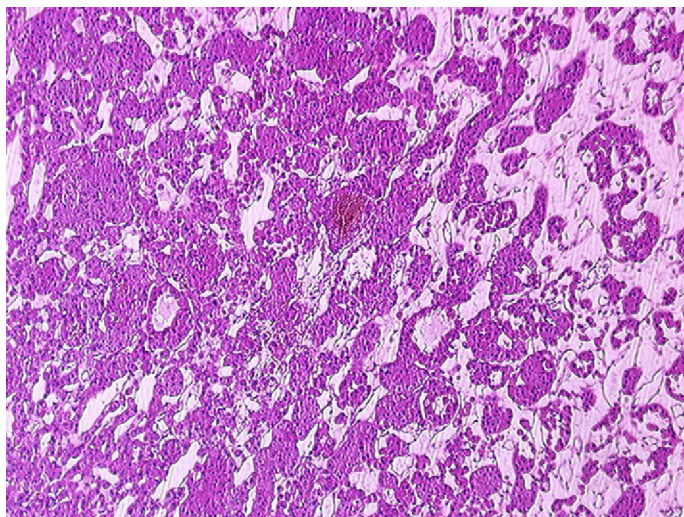


Figure 7.4 L'architecture en îlots est prédominante au centre de la tumeur ; elle devient moins évidente en périphérie avec des aspects plus confluentes voire en nappes (HES $\times 2,5$).

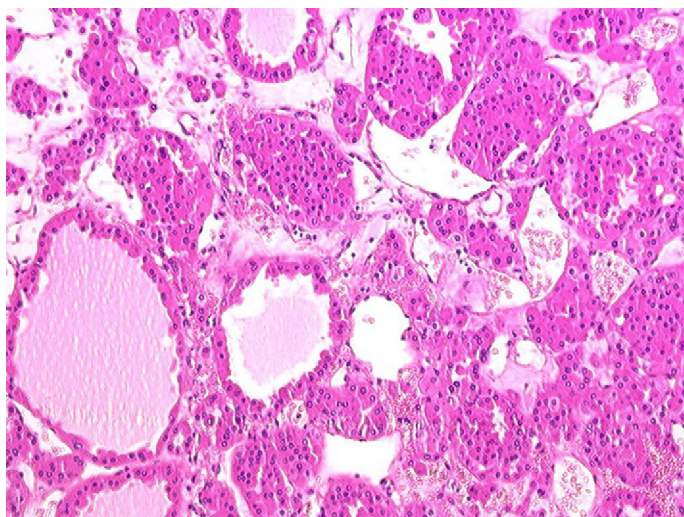


Figure 7.5 Des aspects kystiques peuvent être fréquemment présents (HES $\times 10$).

Généralement, l'oncocytome est bien limité et n'infiltré pas la graisse périrénale. Néanmoins, cette infiltration est possible jusque dans 15,6 % de cas [4]. Typiquement, il n'existe pas de réaction desmoplastique ou fibreuse autour de l'infiltration du tissu adipeux. La tumeur est généralement directement au contact des adipocytes (Figure 7.6). Dans environ 3 à 4 % des cas, des extensions intravasculaires ont été rapportées jusque dans la veine rénale [5]. Malgré cette extension vasculaire, après un suivi moyen de 3,4 ans, aucun de ces cas ne récidivait ni ne développait de métastase [5].

Des aspects atypiques, comme des inclusions intranucléaires, une binucléation, ainsi que d'exceptionnelles mitoses ont été rapportés (Figures 7.7 et 7.8). Alors que ces caractéristiques histologiques pourraient évoquer la malignité, elles n'ont dans l'oncocytome aucun caractère malin.

Des calcifications, des tubes rénaux inclus dans la tumeur et des petits secteurs de nécrose (souvent une nécrose de coagulation) peuvent également être présents, mais une fois de plus sans valeur péjorative.

Tous ces aspects atypiques sont considérés comme acceptables (« permissible atypical features » d'Amin et al.) [6].

Ces tumeurs peuvent être multifocales (11 %) et/ou bilatérales (4,6 %). Dans ce cas, plusieurs hypothèses doivent être recherchées.

La maladie de Birt-Hogg-Dubé (BHD) se caractérise cliniquement par la présence de fibrofolliculomes, essentiellement de la face, associés à des tumeurs du rein (oncocytomes, carcinomes chromophobes, tumeurs hybrides, carcinomes à cellules claires), des hamartomes et des kystes pulmonaires, pouvant induire un pneumothorax sporadique. Génétiquement, il existe une mutation du gène de la folliculine (17p11.2). Ce syndrome doit également être évoqué chez des patients avec une tumeur rénale de

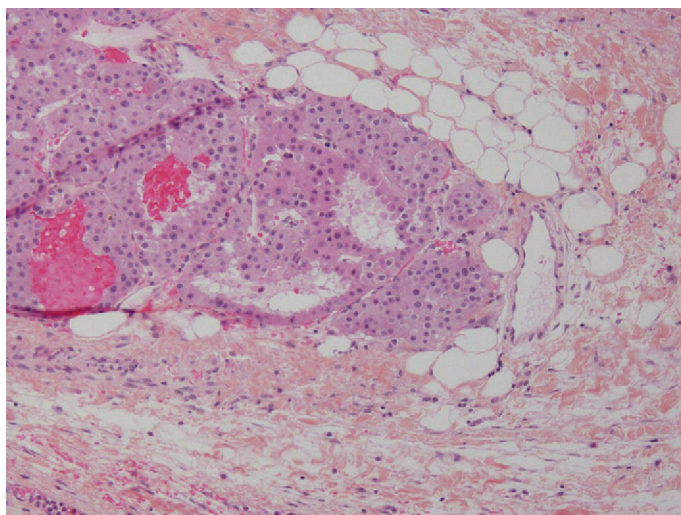


Figure 7.6 Oncocytome en contact avec des adipocytes du tissu adipeux périrénal. Absence de réaction desmoplastique (HES $\times 20$).

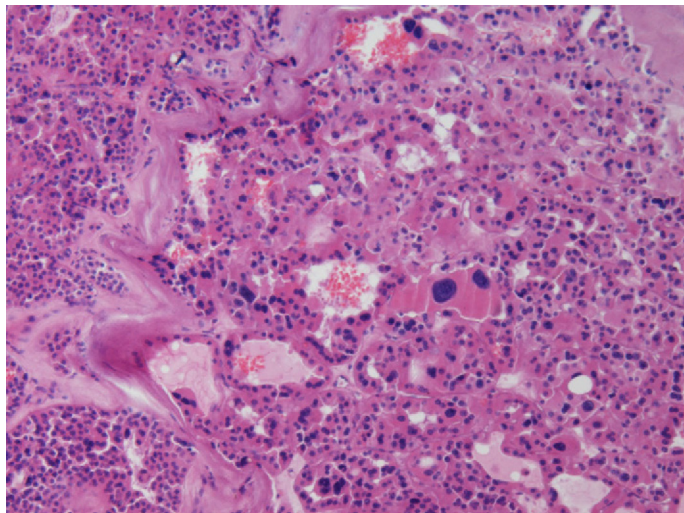


Figure 7.7 Atypies cytonucléaires marquées au sein d'un oncocytome. Ces aspects ne vont pas à l'encontre du diagnostic (HES $\times 20$).

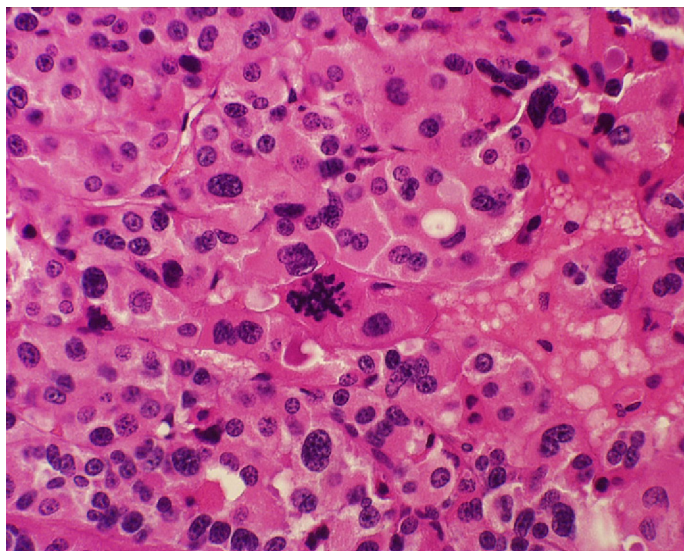


Figure 7.8 Il est exceptionnel de voir des mitoses (atypiques) au sein d'un oncocytome. Néanmoins en cas d'une mitose, le diagnostic d'oncocytome est toujours envisageable, si le reste de la tumeur est en faveur de ce diagnostic (remerciements aux Drs Lerintiu et Lindner) (HES $\times 40$).

type oncocytome, carcinome chromophile ou à cellules claires ou tumeur hybride associée à une histoire familiale [3].

L'oncocytomatose est plus volontiers observée chez des patients insuffisants rénaux. Il s'agit de plusieurs foyers de cellules d'aspect oncocytaire réalisant parfois d'authentiques tumeurs.

S'il s'agit d'un patient jeune, la maladie de Von Hippel-Lindau pourra être recherchée.

L'*hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome* ou syndrome PGL/PC est un syndrome génétique moins connu. Ce syndrome est lié à une mutation d'un des gènes succinate déshydrogénase A-D (gènes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD*) [7]. Les malades développent des paragangliomes, des phéochromocytomes et des tumeurs rénales qui sont le plus souvent des carcinomes à cellules claires, mais qui peuvent aussi être des oncocytomes, parfois avec des aspects assez particuliers [8]. Des tumeurs rénales éosinophiles, des tumeurs mixtes où la distinction entre carcinome chromophile et oncocytome est impossible, et des oncocytomes ont aussi été décrits. Dans l'étude de Gill et al. publiée en 2011, la plus importante sur ce syndrome, les auteurs rapportent cinq tumeurs du rein associées à une mutation de *SDHB* [9]. Quatre des cinq tumeurs avaient une morphologie d'oncocytome d'aspect particulier avec des cellules au cytoplasme éosinophile, mais aux membranes cellulaires un peu floues, et possédant un noyau rond parfois centré par un nucléole. Les cellules tumorales avaient des inclusions cytoplasmiques comportant un matériel éosinophile, parfois une vacuolisation cytoplasmique. Ces tumeurs peuvent avoir une architecture kystique ou solide, des tubes rénaux pouvant être inclus dans la lésion. Elles sont en règle générale bien limitées, et leur pronostic semble bon. Un cas dédifférencié dont le pronostic était sombre a aussi été rapporté.

7.1.4 Techniques complémentaires

La coloration du fer colloïdal (coloration de Hale) est un des éléments les plus contributifs au diagnostic. Dans ce type de tumeur, la coloration est apicale, la présence de nombreuses mitochondries au sein du cytoplasme refoulant les autres éléments en périphérie (Figure 7.9). L'immunohistochimie montre l'absence de marquage par les anticorps anti-CK7, ou parfois focal et dispersé (Figure 7.10). Les mêmes constatations sont rapportées pour le CD117. La vimentine est négative, le CD10 peut être positif dans 29 % des cas [10]. L'E-cadhérine est positive, l'EMA est exprimé au niveau membranaire de façon homogène. L'expression de PAX-2 est constante, le CAIX est en revanche négatif dans ce type de tumeur [11].

Les anomalies chromosomiques sont rares. De rares cas avec perte du chromosome 1 ont été décrits. Les pertes des chromosomes 2, 6, 10 et 17, habituelles dans les carcinomes chromophiles, ne sont pas observées dans les oncocytomes [3].

7.1.5 Diagnostic différentiel

La présence de cellules claires au sein de la tumeur peut constituer un piège car le principal diagnostic différentiel de l'oncocytome est le carcinome chromophile.

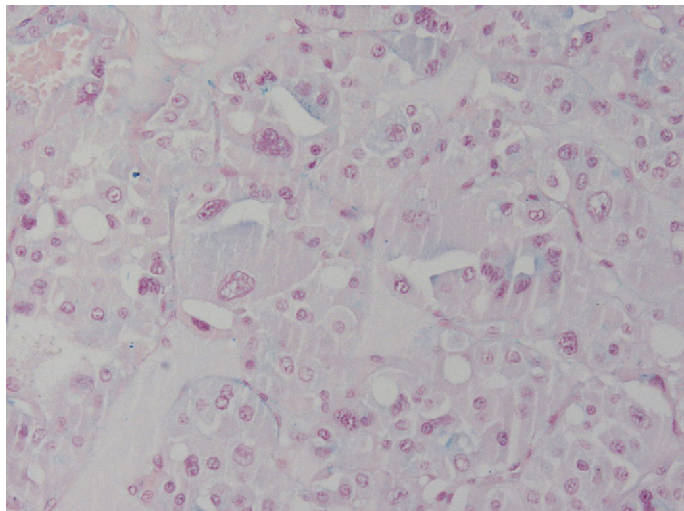


Figure 7.9 Coloration de Hale. Absence de marquage intracytoplasmique. Très faible expression au niveau apical ($\times 40$).

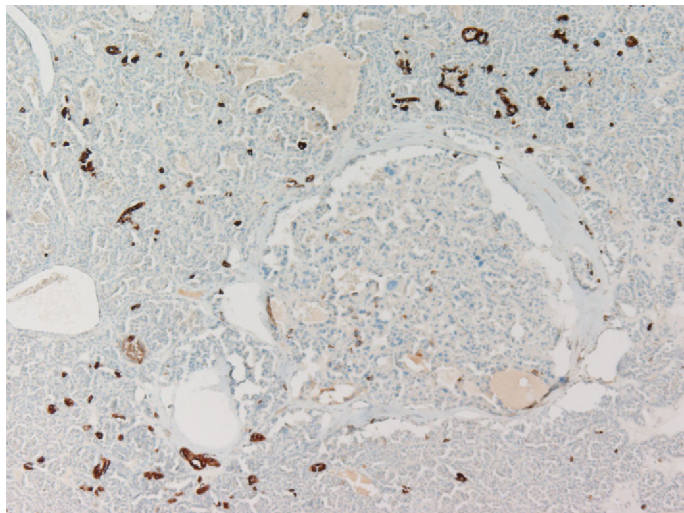


Figure 7.10 Expression de la CK7 par quelques cellules en faveur du diagnostic d'oncocytome ($\times 10$).

Ces aspects à cellules claires sont ainsi décrits dans 22 % des cas [4,12]. Le plus souvent ces aspects à cellules claires sont observés dans des zones hyalinisées. Tant que ces secteurs ne dépassent pas 5 % de la surface tumorale, la tumeur doit rester dans la catégorie oncocytome. Néanmoins, il est conseillé de multiplier les prélèvements.

La tumeur hybride constitue une autre difficulté diagnostique. Ces tumeurs peuvent en effet présenter des aspects d'oncocytome et de carcinome chromophile (voir ci-dessous).

Dans l'angiomylipome épithélioïde, la positivité de HMB45 et de l'actine musculaire lisse permettra de redresser le diagnostic facilement.

Enfin, le carcinome à cellules claires à cytoplasme éosinophile peut poser un problème diagnostique. Néanmoins, l'architecture est plus dense et les cellules présentent plus d'irrégularités cytonucléaires ainsi que des mitoses.

7.1.6 Évolution – pronostic

L'oncocytome est une tumeur bénigne. Aucun patient atteint d'un oncocytome n'est décédé de cette tumeur quelle que soit la série rapportée au cours de ces 20 dernières années [13].

7.2 Tumeurs hybrides

7.2.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Les tumeurs hybrides (TH) ont été définies comme des lésions associant des aspects d'oncocytome et de carcinome chromophile. Le plus souvent ces lésions sont décrites chez des patients présentant un syndrome de BHD ou en association avec l'oncocytomatose [14]. La fréquence de ces tumeurs n'est pas connue et la définition de la TH reste aujourd'hui floue, car il n'existe pas de consensus sur le pourcentage d'oncocytome et/ou de carcinome chromophile devant être présent pour considérer une TH comme telle.

Le syndrome BHD constitue le principal syndrome au cours duquel la maladie peut être reconnue. Ce syndrome est défini par des critères majeurs et mineurs. Parmi les critères majeurs, le patient doit présenter au moins cinq fibrofolliculomes ou trichodiscomas, dont au moins un parmi aura été confirmé en anatomie pathologique. La mutation du gène *FLCN* de la fibrofolliculine localisé sur le chromosome 17p11.2 constitue l'autre critère majeur [15].

Parmi les critères mineurs, on retient : la présence de kystes pulmonaires multiples, sans cause particulière avec ou sans pneumothorax ; un cancer rénal avant 50 ans, ou des carcinomes rénaux multifocaux ou bilatéraux, ou un carcinome rénal avec des aspects de carcinome chromophile et oncocytair (i.e. tumeur hybride) ; le dernier critère mineur est un antécédent familial au premier degré de syndrome de BHD. Il existe une nette prédominance masculine (H/F = 2/1) [15].

Il existe très peu de données sur les causes du développement de ces tumeurs. Une étude française rapporte d'inconstantes pertes chromosomiques comme on peut en observer dans les oncocytomes. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une variante morphologique d'oncocytome [16].

Dans des modèles murins, la folliculine, impliquée dans le développement du syndrome BHD, régulerait l'activité de TOR. Ces données pourraient expliquer certaines similarités cliniques communes entre BHD et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

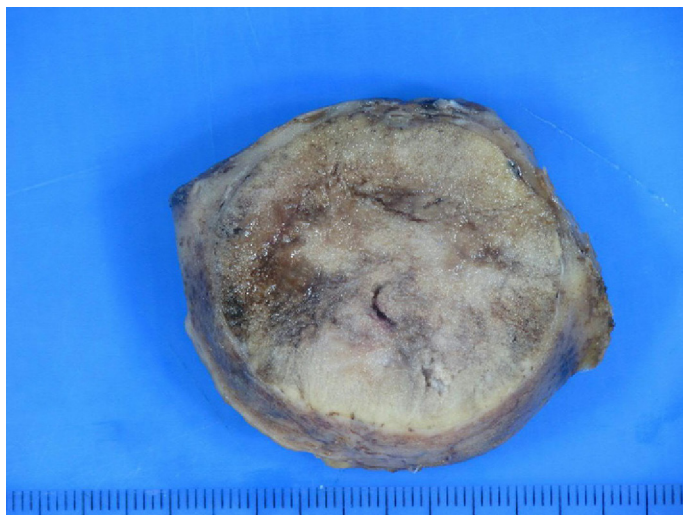


Figure 7.11 Tumorectomie, tumeur bien limitée de couleur grisâtre, blanchâtre.

7.2.2 Macroscopie

Macroscopiquement, il s'agit en général de tumeurs de petite taille qui ressemblent à un oncocytome. Dans des cas exceptionnels, la tumeur peut mesurer jusqu'à 11 cm, mais la plupart du temps elle ne dépasse pas 5 cm. Ces tumeurs sont bien limitées, non encapsulées (Figure 7.11). À la coupe, l'aspect est homogène, la tumeur de couleur acajou, marron. Une dissociation fibreuse peut être observée. Il n'existe normalement pas de nécrose. Ces tumeurs sont limitées au rein, sans infiltration de la graisse hilare ou périrénale, ni des vaisseaux rénaux [14].

7.2.3 Microscopie

Ces tumeurs associent, comme déjà mentionné ci-dessus, des zones d'aspect oncocyttaire et des zones de carcinome chromophobe en proportions variables (Figure 7.12). Les noyaux peuvent présenter quelques atypies, mais demeurent non nucléolés. Des binucléations sont possibles. En revanche, les noyaux irréguliers et atypiques du carcinome chromophobe ne sont pas décrits. La plupart du temps, les cellules tumorales ressemblent à des oncocytes avec clarifications cytoplasmiques périnucléaires. Le cytoplasme est alors éosinophile et abondant avec quelques halos clairs dans 5 à 50 % des cellules. L'architecture peut être massive, tubulaire ou ductulaire, avec des aspects en mosaïque, aléatoires.

Les cellules mêmes peuvent présenter des aspects hybrides, c'est-à-dire un cytoplasme éosinophile et granuleux de cellule oncocyttaire et des noyaux irréguliers de chromophobe ou inversement, un cytoplasme avec rétraction périnucléaire proche de celui observé habituellement dans un carcinome chromophobe et un noyau régulier d'oncocytome. Ces aspects « hybrides » peuvent toucher jusqu'à 90 % des cellules. Le stroma est réduit, en général absent, parfois fibro-œdémateux. La transition entre les

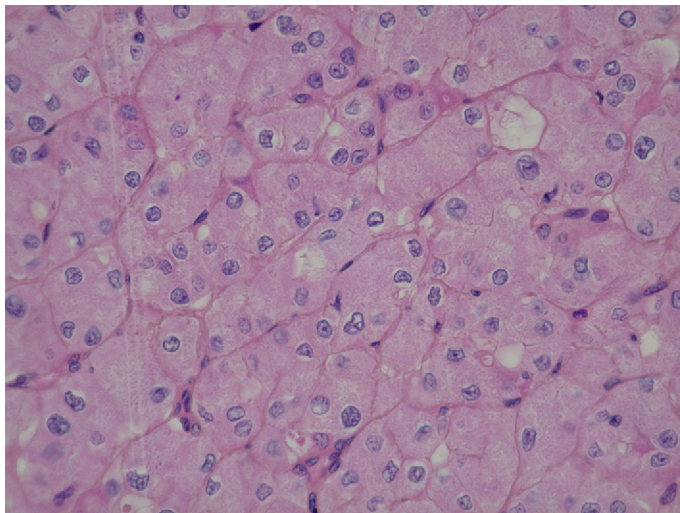


Figure 7.12 Architecture relativement compacte, cellules éosinophiles, mais noyaux irréguliers dont certains avec un halo clair (HES $\times 20$).

zones purement oncocytaires et majoritairement chromophobes peut être graduelle, sans distinction nette, mais au contraire être aussi très nette (Figure 7.13A et B).

Un *grading* de Fuhrman a été proposé. Il n'existe cependant aucun consensus quant à sa pertinence.

L'évaluation biopsique reste la principale difficulté de ce type de tumeur. Dans de nombreux cas, les pathologistes préféreront évoquer un diagnostic par excès. Le diagnostic de carcinome chromophile sera ainsi retenu devant une tumeur hybride ou celui de tumeur hybride devant un oncocytome avec atypies cellulaires. Les données de la littérature étant peu nombreuses, il est difficile d'établir l'histoire naturelle et des recommandations pour ces TH [14,15].

7.2.4 Techniques complémentaires

Dans ce type de lésion, la coloration de Hale ne permettra pas de trancher entre oncocytome et carcinome chromophile. Un marquage atypique ou en partie cytoplasmique et en partie apical est observé entre 80 à 100 % des cas (Figure 7.14) [17].

D'un point de vue immunohistochimique, ces tumeurs expriment l'AE1/3, la vimentine et l'EMA dans 100 % des cas [18]. L'expression de la CK7 est variable, des secteurs exprimant de façon focale (par environ 10 % des cellules) jusqu'à des secteurs où les cellules tumorales expriment toutes ce marqueur ont été décrits. C'est dans des secteurs ressemblant à un carcinome chromophile que l'expression de la CK7 est habituellement la plus nette, entre 20 à 50 % des cellules.

L'E-cadhérine est fréquemment exprimée, le CD10 de façon plus aléatoire. La racémase est généralement négative, mais des rares positivités focales ont été

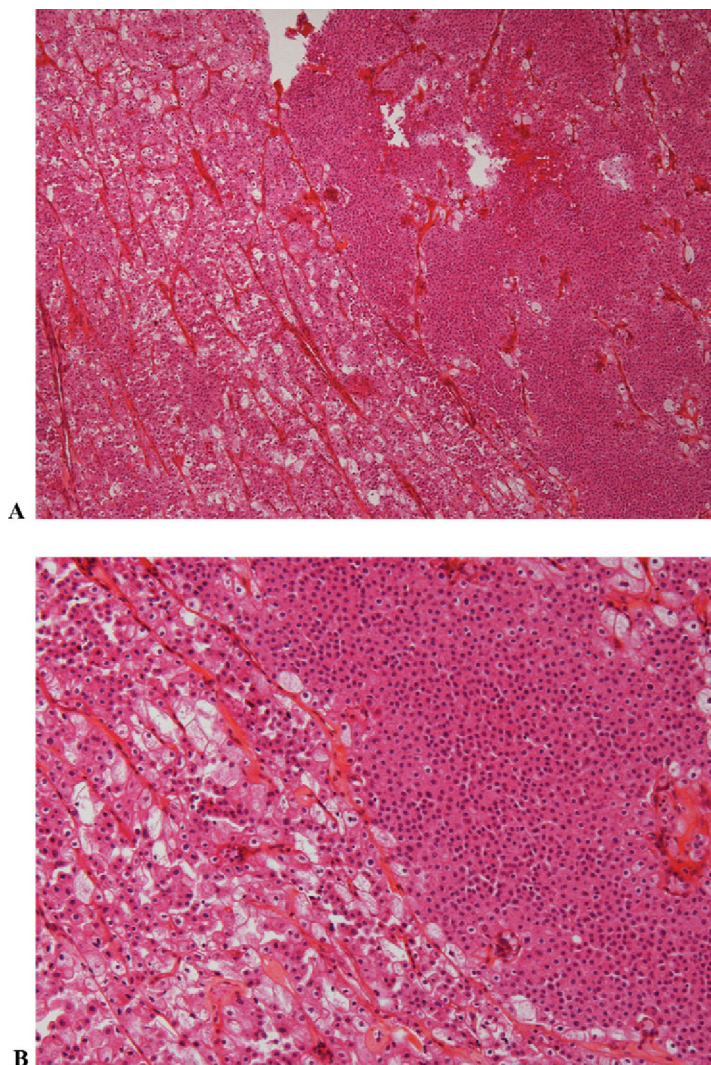


Figure 7.13 A et B. Aspects éosinophiles et de cellules plus claires. Les différents contingents sont relativement bien dissociés l'un de l'autre (HES $\times$ 4 et 10).

rapportées. Ceci peut également être observé pour CAIX. En revanche, l'expression de la CK20 est négative. Il n'existe pas de données pour PAX-2 ou -8.

D'un point de vue cytogénétique, il n'existe pas de profil bien établi. Les TH sont très proches, voire superposables, aux oncocytomes. Des pertes ou des gains chromosomiques sont sporadiques. La perte au niveau du chromosome 1 est la plus fréquemment observée. Dans certaines séries, des monosomies du chromosome 20 ont été décrites (jusqu'à 0 % des cellules). Aucune des mutations décrites dans les autres néoplasies rénales (VHL, c-kit, PDGFRA ou encore FLCN) n'a été rapportée [19].

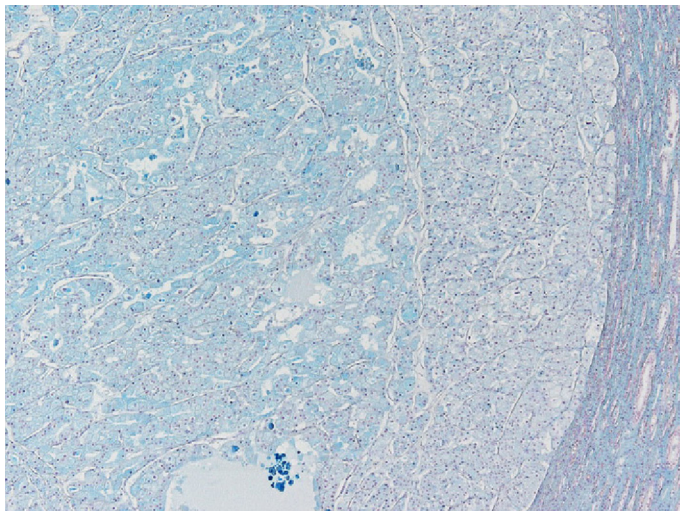


Figure 7.14 La coloration de Hale montre un marquage cytoplasmique de toutes les cellules, néanmoins la composante éosinophile est moins marquée que la composante évoquant un carcinome chromophile.

7.2.5 Diagnostic différentiel

Cette tumeur étant « un hybride » entre oncocytome et carcinome chromophile, ces deux entités constituent les principaux diagnostics différentiels. Comme il n'existe pas de définition précise du moment à partir duquel un contingent prédominant fait renoncer au diagnostic de tumeur hybride, le diagnostic reste flou et encore très pathologiste-dépendant. C'est certainement une des raisons pour laquelle les séries de ces tumeurs restent petites. En effet, l'anatomopathologiste préférera souvent en cas de doute opter pour un diagnostic de carcinome chromophile, notamment sur biopsie, afin d'éviter une erreur diagnostique.

Certains DD comme celui de carcinome à cellules claires peuvent éventuellement poser un problème, mais d'autres sont relativement faciles à écarter comme l'angio-myolipome épithélioïde qui sera positif pour l'HMB45.

7.2.6 Évolution

Dans la plupart des études, il s'agit de tumeurs pT1 ou pT2. Des très rares tumeurs pT3 ont été décrites [19,20].

Dans aucun des cas rapportés dans ces séries, on ne mettait en évidence des métastases ganglionnaires ou à distance ni de décès liés à la pathologie. Ceci laisse penser qu'il s'agit soit de tumeurs indolentes, soit de tumeurs à faible potentiel de malignité. Malheureusement, les suivis sont courts dans la plupart des séries. Compte tenu de ces données, une chirurgie conservatrice semble le traitement le plus adapté (tumorectomie, néphrectomie partielle).

7.3 Carcinome à cellules chromophobes

7.3.1 Généralités – clinique – physiopathologie

Le carcinome chromophile (CC) fut la première des tumeurs rénales à être reconnue comme un sous-type distinct en 1985, prenant le nom de chromophile du fait de la couleur du cytoplasme des cellules qui la composent [21]. Trois ans plus tard, la même équipe lui reconnaissait une variante à cellules éosinophiles [22].

Il s'agit d'une entité relativement inhabituelle parmi les tumeurs rénales. En effet, seuls 5 % des carcinomes rénaux (3,6–10,4 % selon des séries) sont des CC. Il existe une prédilection masculine (H/F = 2/1). L'âge moyen de découverte est de 60 ans. Le CC fait partie d'un groupe de tumeurs d'agressivité modérée pour la plupart entre elles. Néanmoins, on peut observer des métastases, notamment dans des formes sarcomatoïdes.

Les CC sont développés à partir des cellules intercalaires du tube collecteur. De nombreuses études ont pu mettre en évidence des pertes chromosomiques assez spécifiques : pertes des chromosomes 2 et 17 (90 %), du chromosome 6 (80 %), du chromosome 1 (70 %) et du chromosome 10 (60 %). Dans les formes éosinophiles, les mêmes pertes sont rapportées, en nombre moins important [23].

7.3.2 Macroscopie

En général, il s'agit d'une tumeur unilatérale et unique. Sa taille peut être variable, pouvant atteindre jusqu'à 18 cm de diamètre. La tumeur est bien limitée et beige à acajou, les remaniements nécrotiques et hémorragiques étant normalement absents (Figure 7.15). L'aspect peut s'avérer plus blanchâtre, jaunâtre, parfois grisâtre, éventuellement friable (Figure 7.16) [21].

7.3.3 Microscopie

L'architecture du CC est généralement compacte et solide. Des formes kystiques, tubulaires, tubulokystiques, en nids, dissociées par un stroma plus ou moins lâche



Figure 7.15 Carcinome chromophile médiorénal : la tumeur d'aspect jaunâtre est bien limitée.

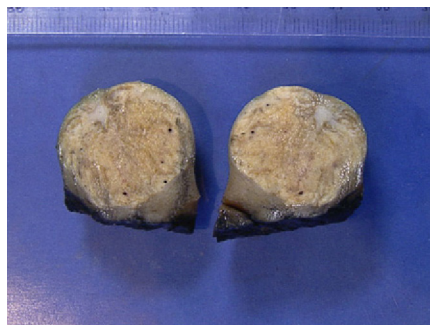


Figure 7.16 Tumorectomie. Tumeur friable et blanchâtre, bien limitée.

ainsi que des formes exceptionnellement papillaires ont été décrites. Les secteurs de nécrose ou les remaniements hémorragiques sont rares. Le CC est surtout caractérisé par ses cellules. Celles-ci se distinguent par leur membrane cellulaire bien définie, « en cadre », entourant la totalité de la cellule (Figure 7.17). Leur cytoplasme est plus ou moins clair, parfois finement granuleux du fait de la présence de nombreuses mitochondries. Ces cytoplasmes sont de tailles variables d'une cellule à l'autre, d'aspect souvent décrit comme polygonal. On peut observer un mélange de cellules à cytoplasme éosinophile et de cellules à cytoplasme clarifié plus ou moins abondant. On peut ainsi observer des cellules à cytoplasme clair de grande taille s'adossant à des cellules de plus petite taille au cytoplasme éosinophile (Figure 7.18). Il existe une variante à cellules éosinophiles du CC, distinction réservée strictement à un groupe de CC composé complètement ou de façon prédominante de cellules éosinophiles. Des

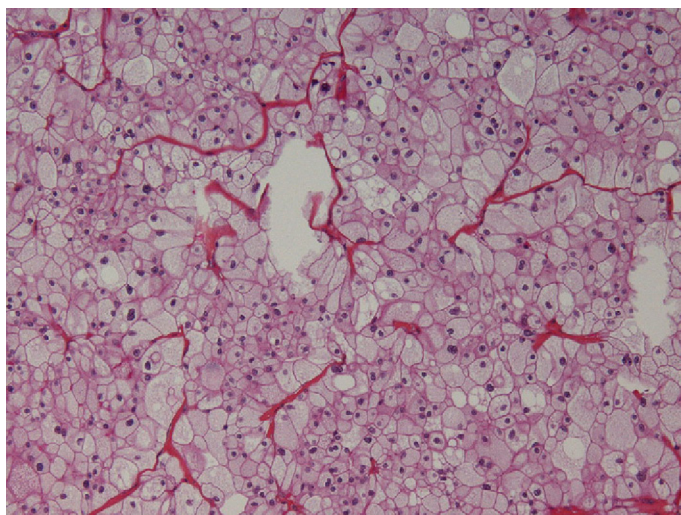


Figure 7.17 Cellules tumorales avec cytoplasme relativement clair, les cadres cellulaires sont bien visibles, les cellules de taille inégale, les noyaux irréguliers (HES $\times$ 10).

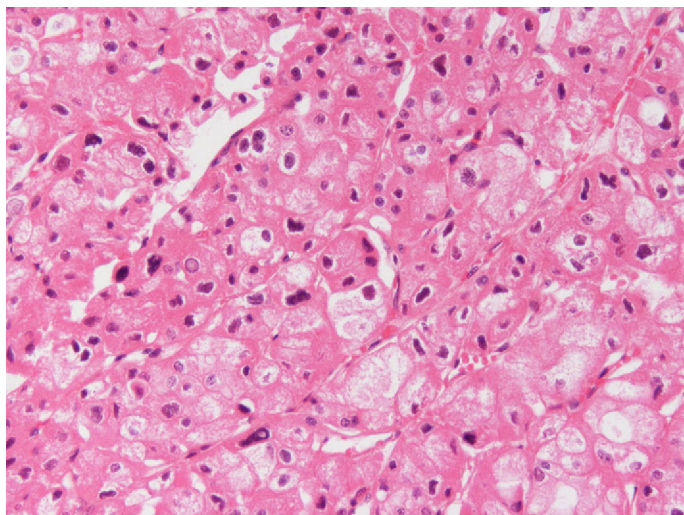


Figure 7.18 Tumeur avec cellules plus éosinophiles, atypies cytonucléaires, autour des noyaux avec présence d'un halo clair (HES $\times 20$).

composantes sarcomatoïdes doivent être reconnues et être rapportées. Il s'agit d'une variante agressive [24].

Les noyaux du CC ont également un aspect assez particulier, en forme de « raisin », irréguliers, incurvés hyperchromatiques, mais souvent sans nucléole visible. La présence d'un halo clair autour du noyau, séparant ce dernier du cytoplasme, est assez caractéristique. Les noyaux peuvent être plus réguliers et ovalaires, néanmoins le halo clair, même s'il est discret, persiste (Figure 7.19). Le grade de Furhman ne présente pas d'intérêt. Dans une série de 87 cas, Delahunt et al. ont ainsi montré qu'il n'existait aucune relation entre grade de Fuhrman et survie. Dans les nouvelles recommandations de l'ISUP, le grade de Fuhrman n'est plus recommandé [25].

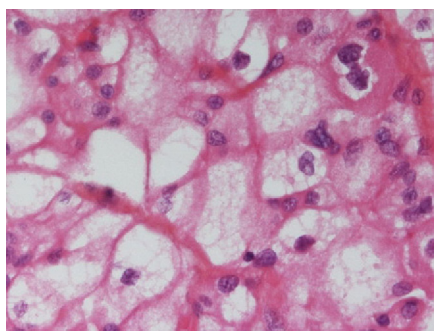


Figure 7.19 Cellules claires et éosinophiles, noyaux en forme de raisin avec, pour certains, des halos clairs (HES $\times 40$).

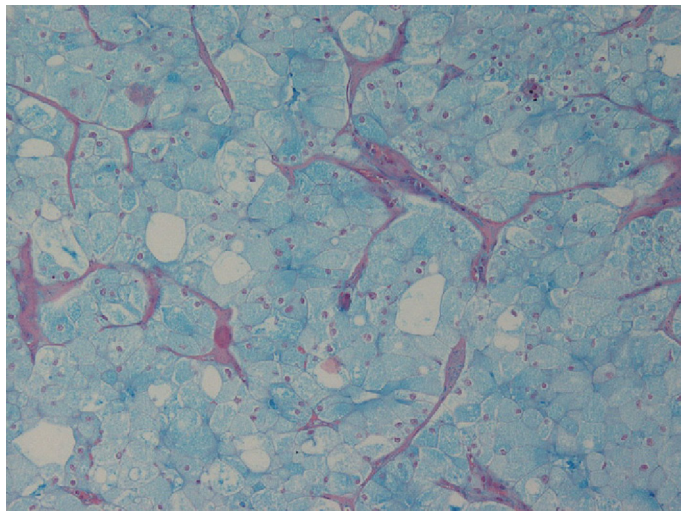


Figure 7.20 Coloration de Hale. Le cytoplasme est coloré en bleu de façon homogène (Hale $\times 10$).

7.3.4 Techniques complémentaires

La coloration de Hale est utile dans la distinction entre oncocytome et CC. Dans ce dernier cas, le fer colloïdal marquera le cytoplasme en bleu de façon homogène (Figure 7.20).

Le profil immunohistochimique est également particulier. Le CC exprime dans 82 % des cas le CD117 (Figure 7.21), la CK7 dans 86 % des cas, EpCAM dans plus de 90 % (Figure 7.22). En revanche, le CAIX est négatif dans la plupart des CC, de même que la vimentine. Certains auteurs ont décrit une négativité du CD63 dans les CC, alors que les oncocytomes semblent l'exprimer fréquemment. D'autres ont pu montrer une positivité pour claudin-7 dans plus de 75 % des CC et une négativité pour claudin-8 au niveau cytoplasmique, avec cependant une expression pouvant être membranaire [26].

Des études ultrastructurales ont pu montrer la présence de microvésicules intracytoplasmiques.

Comme déjà mentionné ci-dessus, les pertes chromosomiques des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 et Y sont habituelles dans ce cancer. Ces pertes chromosomiques multiples peuvent être très utiles pour distinguer cette entité des oncocytomes ou des tumeurs hybrides. L'origine de ces modifications chromosomiques n'est pas connue.

En cas de difficultés à distinguer un CC d'un carcinome à cellules claires, des études FISH peuvent être utiles.

7.3.5 Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont l'oncocytome, et dans une moindre mesure la tumeur hybride [27]. Pour différencier ces deux tumeurs, la coloration de

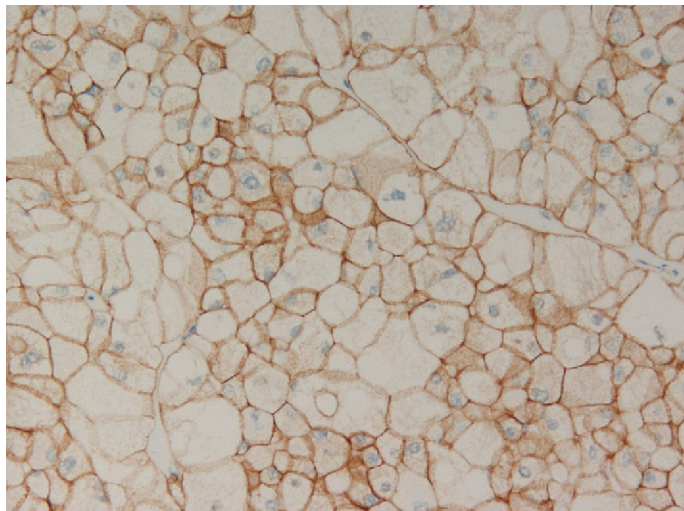


Figure 7.21 Expression homogène du CD117 membranaire (CD117 $\times$ 20).

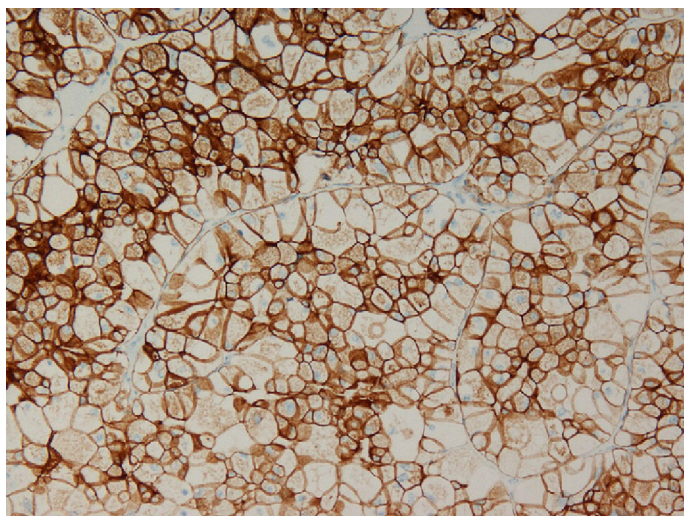


Figure 7.22 Marquage membranaire de toutes les cellules par la CK7 (CK7 $\times$ 10).

Hale sera exprimée au niveau apical dans les cellules oncocytaires, diffusément dans le cas de carcinome chromophile. Dans le cas d'une tumeur hybride, il sera plus difficile de faire la part des choses. L'immunohistochimie avec une expression focale en cas d'oncocytome sera utile.

Le carcinome à cellules claires constitue un autre diagnostic différentiel classique. Dans le cas d'un carcinome à cellules claires, l'expression de CD10 et parfois de P504S permettra de corriger le diagnostic. Le CD117, la CK7 et la coloration de Hale seront négatifs.

Enfin l'angiomyolipome épithélioïde peut ressembler dans certains secteurs à un carcinome chromophile, mais la positivité du PS100 et de l'HMB45 fera la différence.

7.3.6 Évolution

L'évolution est généralement favorable. La survie à cinq ans est de 78 à 100 % selon les séries. Les facteurs de risque sont l'âge au moment de la découverte ($p = 0,016$), une taille > 8 cm (0,0055), des secteurs de nécrose et une différenciation sarcomatoïde. Le grade de Furhman, comme indiqué précédemment, n'a pas de valeur pronostique. De même, le stade tumoral ne semble pas avoir de valeur pronostique. Ces tumeurs sont souvent de stade peu élevé, 86 % des lésions sont pT1 ou 2. Néanmoins, 10 % des CC infiltrant la graisse périrénale, 5 % la veine rénale, mais les métastases restent exceptionnelles.

Si le CC survient dans le contexte particulier d'une génodermatose, il conviendra de rechercher un syndrome de BHD [28].

7.4 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

	Type de tumeur		
	Oncocytome	Tumeur hybride	Carcinome chromophile
Macroscopie	Homogène, acajou, bien limité	Homogène, bien limitée	Beige rosé grisâtre, brun acajou, homogène, parfois friable
Architecture	Solide, kystique, massive ou insulaire au centre	Solide	Solide, compacte, massifs possibles
Cytologie	Éosinophiles, granuleuses Noyaux ronds réguliers	Intermédiaire entre oncocytome et CC	Noyaux irréguliers, bleu foncé halo clair
Coloration de Hale	Apicale, cytoplasme négatif	Hétérogène	Cytoplasmique homogène
Immunohistochimie	CK– ou focale, EMA + , KL1 + apical, Vimentine–	Entre oncocytome et CC	CK7 + , EMA + , CD117+ KL1 en cadre, Vimentine± CD10±
Cytogénétique	Délétion 1 et Y exceptionnel, autres aléatoire	Monosomie 20	Monosomie 1, 2, 6, 13, 17, 21, Y

Références

1. Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer* 1976;38:906–14.
2. Simmons JL, Jaqua RA, Peterson KG. Ultrastructural evaluation of renal cell oncocytomas. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:395–7.
3. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005;18:161–9.
4. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. *Histopathology* 2010;57:893–906.
5. Hes O, Michal M, Síma R, Vanecek T, Brunelli M, Martignoni G, et al. Renal oncocytoma with and without intravascular extension into the branches of renal vein have the same morphological, immunohistochemical, and genetic features. *Virchows Arch* 2008;452(2):193–200.
6. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms : an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281–91.
7. Henderson A, Douglas F, Perros P, Morgan C, Maher ER. SDHB-associated renal oncocytoma suggests a broadening of the renal phenotype in hereditary paragangliomatosis. *Fam Cancer* 2009;8:257–60.
8. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Pęczkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74:153–9.
9. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1578–85.
10. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1290–7.
11. Gupta R, Balzer B, Picken M, Osunkoya AO, Shet T, Alsabeh R, et al. Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009;33:241–7.
12. Wang HY, Mills SE. KIT and RCC are useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:640–6.
13. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma : a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:871–83.
14. Klomp JA, Petillo D, Niemi NM, Dykema KJ, Chen J, Yang XJ, et al. Birt-Hogg-Dubé renal tumors are genetically distinct from other renal neoplasias and are associated with up-regulation of mitochondrial gene expression. *BMC Med Genomics* 2010;3:59.
15. Maffé A, Toschi B, Circo G, Giachino D, Giglio S, Rizzo A, et al. Constitutional FLCN mutations in patients with suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome ascertained for non-cutaneous manifestations. *Clin Genet* 2011;79:345–54.

16. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Med Genet* 2002;39:906–12.
17. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199–206.
18. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez-Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophile tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010;456:355–65.
19. Waldert M, Klatte T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophile renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol* 2010;57:661–5.
20. Poté N, Vieillefond A, Couturier J, Arrufat S, Metzger I, Delongchamps NB, et al. Hybrid oncocytic/chromophile renal cell tumours do not display genomic features of chromophile renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2013;462:633–8.
21. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophile cell renal carcinoma. *Virchows Arch* 1985;48:207–17.
22. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophile cell renal carcinoma and its variants – a report on 32 cases. *J Pathol* 1988;155:277–87.
23. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophile renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005;18:161–9.
24. Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, Cheng L, Hes O, Delahunt B, et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophile renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007;20:303–9.
25. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, William Jordan T, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1134–9.
26. Osunkoya AO, Cohen C, Lawson D, Picken MM, Amin MB, Young AN. Claudin-7 and claudin-8 : immunohistochemical markers for the differential diagnosis of chromophile renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Hum Pathol* 2009;40:206–10.
27. Demirovic A, Cesarec S, Spajic B, Tomas D, Bulimbasic S, Milosevi M, et al. Can renal oncocytoma be distinguished from chromophile renal cell carcinoma by the presence of fibrous capsule? *Virchows Arch* 2010;456:85–9.
28. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–89.

8 Carcinomes des tubes collecteurs et carcinomes médullaires

Carcinomas of the collecting ducts and medullary carcinoma

Eva Compérat

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service
d'anatomie pathologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
mail : eva.comperat@psl.aphp.fr

Résumé

Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini et le carcinome médullaire sont des tumeurs rares et agressives, probablement se développant du néphron distal. Les deux types de tumeur ont des ressemblances comme une prédilection pour le rein droit, des masses tumorales se développant de la médulla, et une taille moyenne d'environ 7 cm. Il s'agit de carcinomes peu différenciés, avec une stroma-réaction desmoplastique, un infiltrat inflammatoire et un envahissement de la graisse périrénale. D'un point de vue histologique, on peut observer fréquemment des aspects tubulaires et tubulopapillaires ou une architecture pseudoglandulaire irrégulière. Le carcinome médullaire a plus une architecture en îlots, et des tubes anastomosiques, formant des travées et des aspects microkystiques, *yolk-sac like*. Lors de sa découverte, il existe souvent des métastases ganglionnaires, pulmonaires, osseuses et/ou hépatiques. Le carcinome médullaire a une prédilection pour le sujet d'origine africaine avec des hémoglobinopathies. Pour les deux diagnostics, le pronostic est extrêmement mauvais.

Mots clés : Carcinomes des tubes collecteurs ; Carcinome de Bellini ; Tumeurs rénales agressives ; Hémoglobinopathies ; Drépanocytose

Abstract

Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma are rare and aggressive tumors, probably of distal nephron origin. Both exhibit significant similarities, such as predilection for the right kidney, tumor masses developing from the renal medulla, and a mean size of 7 cm. These tumors are poorly differentiated, frequently with desmoplastic stromal response, an inflammatory infiltrate and invasion into the perinephric fat. From a histological point of view, carcinomas of collecting duct frequently have tubular, tubulopapillary, or irregular glandular-like architecture. Renal medullary carcinoma commonly displays islands of anastomosing tubules and cords

forming irregular microcystic, yolk-sac like spaces. Multiple metastases to the lymph nodes, lung, bone, and liver are common. The renal medullary carcinoma includes young male individuals of African origin with hemoglobin abnormalities. For both carcinomas, prognosis is extremely poor.

Keywords: Collecting duct carcinoma; Bellini carcinoma; Aggressive renal cell carcinoma; Hemoglobin abnormalities; Sick cell trait

8.1 Carcinomes des tubes collecteurs

8.1.1 Généralités

Les carcinomes des tubes collecteurs (CTC) décrits par Foot et Papanicolaou en 1949 ont été individualisés en 1986. Ils représentent moins de 1 % des néoplasies rénales [1,2].

8.1.1.1 Contexte clinique

Il s'agit généralement de patients mâles (H/F = 2/3/1). La tumeur peut être observée à tout âge, avec un âge moyen de 55 ans (extrêmes 6–87 ans). Les malades sont pour la plupart d'origine caucasienne, environ 10 % ont des origines africaines. La tumeur se révèle par des douleurs abdominales, du flanc et une hématurie. Environ un tiers des malades ont des métastases au moment de la découverte, souvent osseuses ostéocondensantes. L'imagerie peut évoquer un carcinome urothélial et, en cas de croissance dans les voies excrétrices, la cytologie urinaire peut être positive.

8.1.1.2 Physiopathogénèse

On pense que les CTC se développent à partir des tubes collecteurs de Bellini, d'où leur dénomination de « carcinomes de Bellini » [1].

8.1.2 Macroscopie

Ces tumeurs se développent généralement à partir de la partie centrale du rein. Elles présentent un aspect grisâtre, ferme avec des secteurs de nécrose. Leurs limites sont mal définies, infiltrant le bassinet, la graisse périrénale et/ou hilaire (Figure 8.1). Dans certains cas, elles peuvent être multifocales ou présenter des nodules satellites. La plupart du temps, il s'agit de tumeurs évoluées (pT3-4), leur taille variant entre 2 et 15 cm. Dans le cas exceptionnel de petites tumeurs, la lésion peut être limitée à la pyramide médullaire [3].

8.1.3 Microscopie

Ces tumeurs présentent une morphologie souvent très polymorphe. Elles sont composées de glandes irrégulières et anguleuses infiltrant largement le parenchyme rénal adjacent (Figure 8.2). À ces glandes s'associent des travées solides parfois confluentes en larges nappes de cellules tumorales, ou de véritables formations



Figure 8.1 Tumeur infiltrant la totalité du rein et la graisse périrénale. Il existe des remaniements hémorragiques ainsi que des aspects multinodulaires entourés d'une stroma-réaction. Il n'existe plus de parenchyme rénal normal.

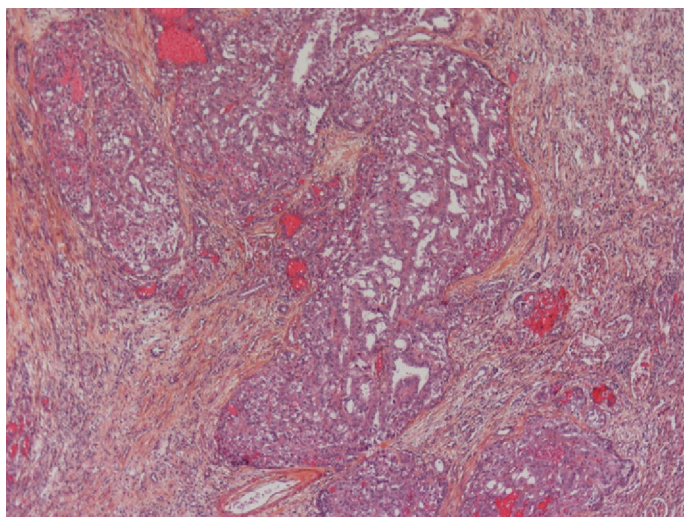


Figure 8.2 Tubes rénaux dilatés par prolifération tumorale, détruisant le parenchyme rénal (HES $\times 4$).

papillaires avec un axe fibrovasculaire ainsi que des formations kystiques dilatées (Figure 8.3). L'ensemble se dispose en vagues nodules tumoraux (Figure 8.4) [1,3].

Les cellules tumorales présentent un cytoplasme éosinophile abondant. Leur noyau est volumineux et hyperchromatique, aux nucléoles proéminents (grades de Fuhrman 3 ou 4) (Figure 8.5). Dans environ un cas sur deux, on peut observer des

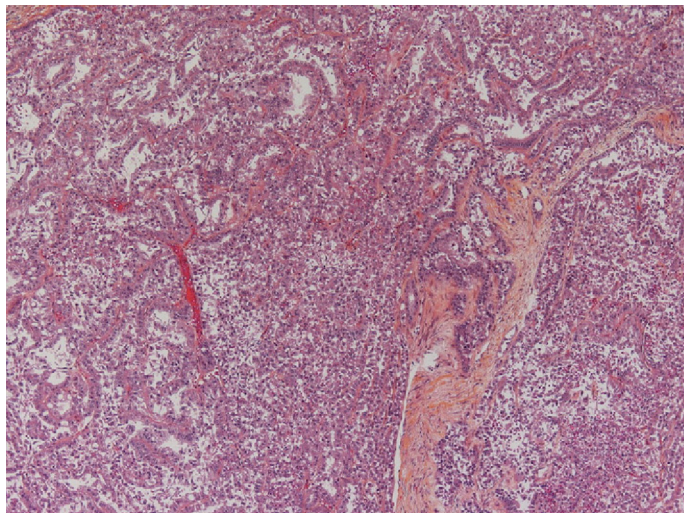


Figure 8.3 Même tumeur avec une architecture pseudopapillaire de croissance massive (HES × 4).

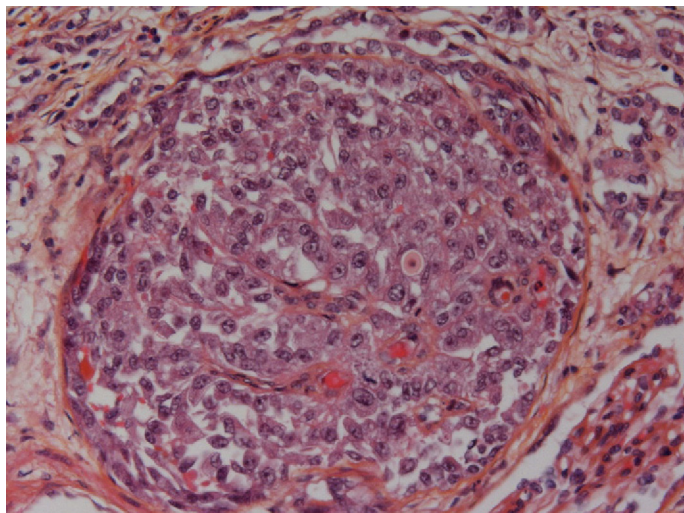


Figure 8.4 Tumeur limitée par faisceaux fibreux (ancien glomérule envahi ?) (HES × 40).

noyaux en clou de tapissier. Des aspects rhabdoïdes ou sarcomatoïdes sont rapportés dans environ 10 % des cas. Une extension tumorale dans les tubes s'accompagnant de modifications dysplasiques peut être présente. Les glomérules sont rarement envahis. Le stroma est habituellement desmoplastique, pouvant prendre des aspects myxoïdes, lâches, amphophiles, ou de fibrose plus dense et sclérosante

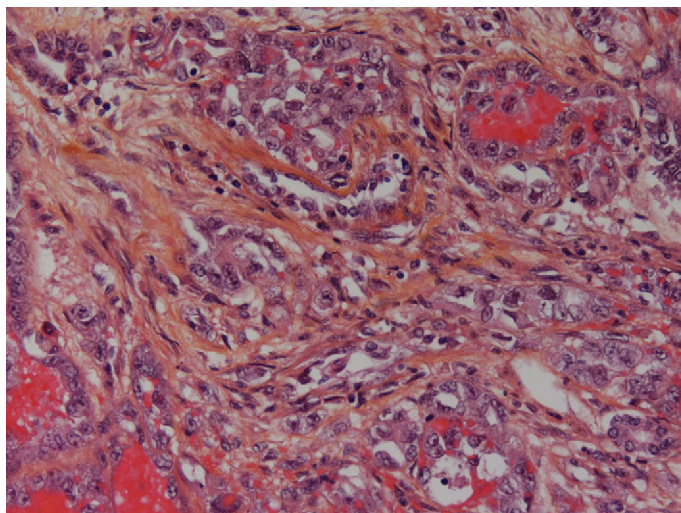


Figure 8.5 Atypies cytonucléaires marquées, par place remaniements hémorragiques. Croissance anarchique (HES $\times 20$).

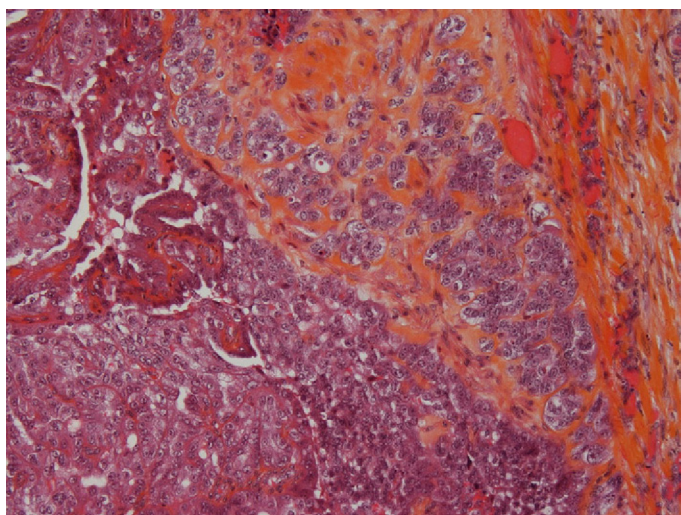


Figure 8.6 Différents types d'infiltration et de croissance. Stroma sclérohyalin (HES $\times 10$).

(Figure 8.6). S'y associe un infiltrat inflammatoire polymorphe à prédominance lymphocytaire. Des microabcès sont plus rares, accompagnant des remaniements nécrotiques (nécrose de coagulation focale ou extensive). Dans quelques cas observés après transplantation et associés au BK polyomavirus, les noyaux peuvent présenter des inclusions virales [4].

8.1.4 Techniques complémentaires

Ces tumeurs expriment généralement les cytokératines de haut poids moléculaire, ainsi que la vimentine. La CK7 est positive dans environ 44 % des cas, PAX-2 dans un quart des cas, CK20 dans moins de 10 %. Mais ces tumeurs ne présentent pas de profil immunohistochimique spécifique. L'EMA et le CD15 ont une expression variable. Des expressions d'Ulex Europaeus et de PAX-8 ont été rapportées. Il n'existe, en revanche, pas d'expression de CD10. De même ces tumeurs n'expriment ni la villine ni KSP-cadhérine. En revanche, SMARCB1/INI-1 est exprimé dans la quasi-totalité des CTC, à l'inverse des carcinomes médullaires qui constituent un diagnostic différentiel habituel. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 22q11.23. Sa perte d'expression est décrite dans des tumeurs rhabdoïdes et des sarcomes épithélioïdes [1, 3–5].

Génétiquement, aucune voie moléculaire spécifique n'a été identifiée dans les CTC. La perte d'hétérozygotie des chromosomes 6p, 8p, 13q et 21q a été décrite. La perte de 8p est associée à une maladie particulièrement agressive. Des monosomies 1, 6, 14 et 22 ainsi qu'une surexpression de HER2/neu ont été retrouvées [6].

8.1.5 Diagnostics différentiels (DD)

Le principal diagnostic différentiel est le carcinome médullaire (CM), toujours observé dans un contexte clinique particulier (cf. infra). Les autres diagnostics à envisager sont les carcinomes rénaux de haut grade comme le carcinome urothélial peu différencié, envahissant le rein à partir des CPC ou des carcinomes papillaires notamment s'ils présentent des aspects d'infiltration interstitielle. Il faudra également éliminer une localisation métastatique d'un adénocarcinome.

Les carcinomes médullaires surviennent chez des patients jeunes porteurs d'un trait drépanocytaire. Comme indiqué précédemment, le principal élément discriminant est l'absence d'expression de SMARCB1/INI-1 dans ce dernier type histologique.

Certains carcinomes urothéliaux, en particulier avec différenciation glandulaire, envahissant le parenchyme rénal peuvent s'accompagner d'une réaction stromale desmoplastique, ressemblant à celle vue dans les CTC. De plus, les carcinomes urothéliaux partagent avec les CTC un profil génomique que soulignent certaines études avec *clustering*. Ceci a conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que les CTC pouvaient correspondre à des carcinomes urothéliaux à développement intrarénal. En fait, ces deux entités doivent être distinguées. En effet, l'existence d'un carcinome urothélial développé aux dépens des cavités pyélocalicielles impose la recherche d'autres lésions urothéliales potentielles au niveau du tractus urinaire, ce qui n'est généralement pas le cas pour les carcinomes des tubes collecteurs. Ainsi la croissance pagétoïde d'un carcinome urothélial le long des tubes collecteurs ne devra pas être prise pour un aspect dysplasique de ceux-ci telle qu'on l'a décrite dans les CTC. Une tumeur papillomateuse ou des lésions de carcinome in situ dans les voies excrétrices vont permettre de redresser le diagnostic. La présence d'une différenciation épidermoïde ou glandulaire ou une croissance en nids sont de même en faveur d'un carcinome urothélial et devront faire examiner la muqueuse pyélocalicelle.

Les carcinomes papillaires du rein ont tendance à être encapsulés, au moins partiellement, et leur extension se fait par compression plus que par infiltration. Dans les formes de type 1, on mettra habituellement en évidence des formations papillaires à axe fibrovasculaire, contenant macrophages spumeux et sidérophages. Une architecture tubulaire irrégulière et anguleuse, et le stroma desmoplastique sont également absents. En cas de carcinome papillaire de type 2, en particulier peu différencié, le diagnostic peut être plus difficile. La localisation tumorale, la cytologie et le stroma constituent les éléments discriminants les plus importants. L'immunohistochimie est souvent sans apport déterminant.

Des métastases d'un adénocarcinome notamment du poumon, mais aussi du côlon sont à éliminer, puisqu'ils peuvent présenter une dissémination infiltrante interstitielle et un stroma desmoplastique. Néanmoins, ces lésions sont plus souvent multifocales, leur taille est plus réduite et elles sont volontiers circonscrites. Une étude immunohistochimique (TTF-1, surfactant et CDX-2) pourra permettre d'orienter le diagnostic.

8.1.6 Évolution – pronostic

Les CTC sont des tumeurs extrêmement agressives. Les métastases sont volontiers synchrones au moment du diagnostic. La moyenne de survie selon les études est environ de 44 mois. Ces tumeurs sont habituellement chimiorésistantes et ne répondent pas à l'immunothérapie. Quelques études ont montré que des chimiothérapies à base de sels de platine pourraient apporter un bénéfice au patient [1].

8.2 Carcinomes médullaires

8.2.1 Généralités

Le carcinome médullaire (CM) a été décrit par Davis en 1995 comme associé à une drépanocytose [7]. Il s'agit d'une tumeur extrêmement agressive présentant des similitudes morphologiques avec les CTC pour laquelle deux opinions sont encore discutées. La première est qu'il s'agit d'une variante particulièrement agressive du CTC, la seconde qu'il s'agit d'une entité distincte car toujours associée à une hémoglobinopathie, essentiellement de type drépanocytaire [7].

8.2.2 Contexte clinique

L'âge de patients est variable, mais la plupart du temps, il s'agit de patients jeunes dont la moyenne d'âge varie selon des études entre 22 et 24 ans (extrêmes 8–69). Il existe une nette prédominance masculine (sex-ratio : H/F = 10/1).

Les malades sont dans la quasi-majorité de race noire, ou possèdent dans leurs ascendants des membres d'origine africaine. Un patient de race blanche a été rapporté [8]. En général, les patients consultent pour hématurie, douleurs, perte de poids, déficit neurologique et dyspnée. La plupart du temps, il s'agit de tumeurs métastatiques au moment de la découverte.

8.2.3 Physiopathogenèse

L'origine de ces tumeurs n'est pas connue. Yang et al. ont montré en 2004 des analogies entre CM et carcinome urothélial. Des travaux plus récents ont souligné l'implication de voies métaboliques impliquées dans l'hypoxie. L'hypothèse d'une hypoxie généralisée, comme on peut observer dans la drépanocytose, pourrait ainsi agir au sein du revêtement des tubes de la médullaire en induisant la croissance tumorale. Des liens ont été montrés avec des mutations du gène *VHL* et de la fumarate-hydratase. Une surexpression de la topo-isomérase II a également été montrée [9].

8.2.4 Macroscopie

Il s'agit de tumeurs de tailles variables, dont le diamètre varie entre 3,5 et 12 cm. Elles sont localisées dans la région médullaire, d'aspect blanc grisâtre, fermes (Figure 8.7). Des remaniements hémorragiques sont possibles. La tumeur est infiltrante, de limites mal définies envahissant fréquemment la graisse périrénale et le hile. Au moment de la découverte, le stade pT est souvent élevé (pT3-4), quelques rares cas de pT1 ayant été rapportés. Les malades sont pour la plupart d'entre eux multimétastatiques. Les sites de prédilection de ces métastases sont le poumon, l'os (tibia, fémur, rachis), le rétropéritoine et le foie. De même la plupart des patients sont N+ au moment de l'intervention. Pour des raisons inconnues, il existe une prédominance pour le rein droit (23/1 selon certaines études). Des associations avec d'autres pathologies tumorales ont été décrites [8].

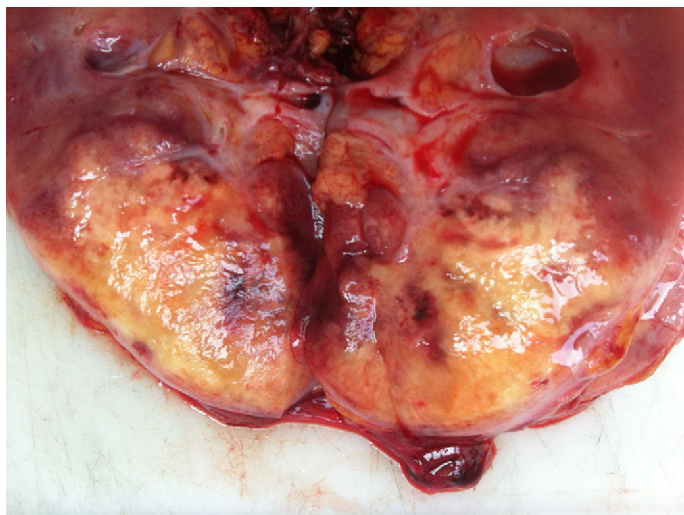


Figure 8.7 Aspect d'un carcinome médullaire non fixé. La tumeur est indurée, mal limitée et jaunâtre.

8.2.5 Microscopie

L'aspect le plus classique est celui d'îlots, de tubules anastomotiques et de cordons formant des espaces irréguliers microcystiques, évoquant l'aspect réticulaire des tumeurs vitellines (Figure 8.8). Des aspects cribriformes simulant un carcinome adénoïde kystique, en nids ou trabéculaires, mais aussi papillaires avec un axe fibrovasculaire peuvent être vus (Figure 8.9).

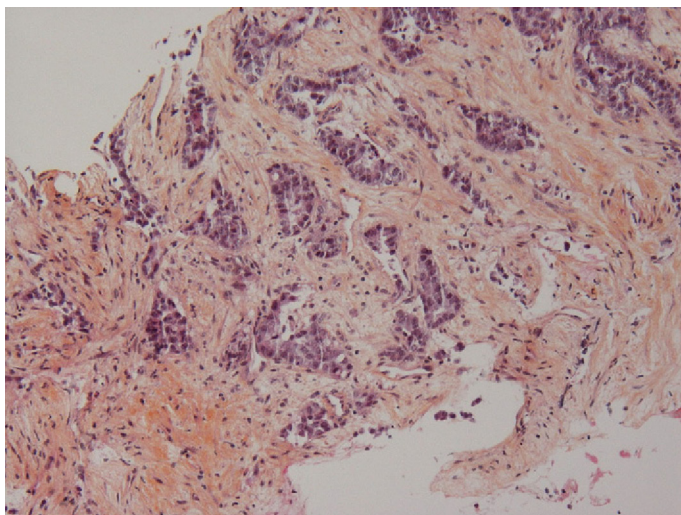


Figure 8.8 Aspect peu différencié, kystique, avec un stroma desmoplastique (HES $\times 10$).

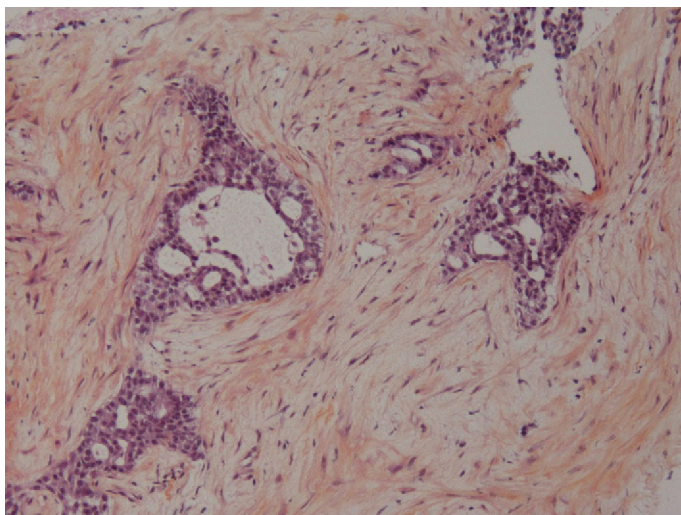


Figure 8.9 Architecture adénoïde kystique, évoquant une croissance *yolk-sac like* (HES $\times 20$).

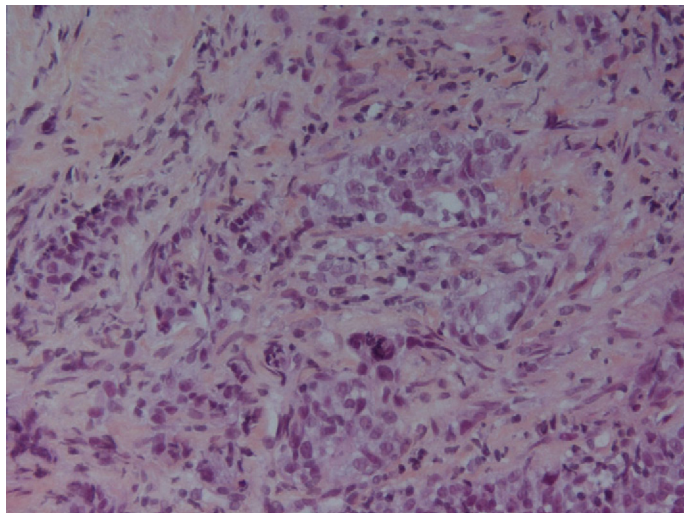


Figure 8.10 Croissance anarchique avec des atypies cytonucléaires enchâssées dans un stroma fibreux (HES $\times$ 20).

Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile abondant avec des noyaux de grande taille et des nucléoles proéminents (Figure 8.10). De la mucine intracytoplasmique ou intraluminale est présente dans environ 75 % des cas. Un phénotype rhabdoïde ou de type syncytiotrophoblastique à cellules géantes ou focalement à cellules fusiformes est possible.

Les îlots tumoraux sont disposés au sein d'un stroma paucicellulaire, myxoïde, oedémateux lâche, basophile et desmoplastique. Dans d'autres zones tumorales, ce stroma peut apparaître plus dense, collagénique et scléreux, éosinophile ou remanié par de la nécrose suppurée avec un infiltrat inflammatoire polymorphe, pouvant ressembler à des microabcès. Des secteurs hémorragiques et des aspects de stase et congestion sont fréquents, pouvant s'étendre au rein non tumoral. Si le malade est atteint d'une drépanocytose, des érythrocytes en forme de faux peuvent être observés au sein de la tumeur ou dans le rein normal. Dans la plupart des tumeurs, il existe un envahissement des vaisseaux lymphatiques et veineux [8,10].

8.2.6 Techniques complémentaires

Les CM expriment les cytokératines AE1/AE3, des cytokératines de bas poids moléculaire (35 β H11), CK19, Topo II, p63 et EMA. Une co-expression de la vimentine est fréquente, les cytokératines de haut poids moléculaire sont d'expression focale ainsi que CK7 et CEA. La CK20, KSP-cadhérine et PAX-2 sont négatives. Cependant le profil immunohistochimique est peu spécifique.

La perte d'expression d'INI-1 est un argument fort en faveur du diagnostic devant une lésion morphologiquement évocatrice. INI-1 est un marqueur exprimé dans des tumeurs rhabdoïdes et les carcinomes des tubes collecteurs. SMARCB1/INI-1 est un régulateur du remodelage de la chromatine et un répresseur de la transcription de la

cycline D1. La perte de SMARCB1/INI-1 induit la progression du cycle cellulaire via une down-régulation de p16INK4a et une up-régulation de E2 et de la cycline D1. Des études récentes ont pu montrer, dans le cas des CM, la perte d'un allèle de SMARCB1/INI-1 sans autre déséquilibre génétique associé. La perte de l'expression d'INI-1 est très en faveur du diagnostic du CM mais non systématique. Cette perte pourrait avoir des implications thérapeutiques, notamment parce que ces tumeurs pourraient présenter une sensibilité aux inhibiteurs de l'histone déacétylase [7,8].

Les surexpressions de HIF1 α et d'EGFR, exprimés dans un tiers des cas, soulignent l'impact des voies métaboliques liées à l'hypoxie [6]. Enfin un réarrangement de ALK avec une translocation (2;10)(p23; q22) résultant en la description d'un gène de fusion *VCL-ALK* pourrait mener à envisager des traitements de ces tumeurs par des inhibiteurs d'ALK [2, 11].

8.2.7 *Diagnostics différentiels*

Les diagnostics différentiels d'une tumeur chez un patient en général jeune sont multiples. Il faudra écarter des carcinomes rénaux avec une morphologie rhabdoïde, mais aussi des tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes, des sarcomes épithélioïdes, le synoviosarcome ou la tumeur de Wilms avec des aspects rhabdoïdes. L'imagerie montre volontiers une extension tumorale intra-abdominale importante, comme on peut le voir chez les malades atteints de tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes. L'expression d'INI-1 dans les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes permettra de corriger le diagnostic. De plus, ces tumeurs sont caractérisées par une translocation spécifique t(11; 22)(p13; q12).

Le rhabdomyosarcome peut présenter des aspects pléomorphes, botryoïdes, à cellules fusiformes, tandis que le CM sera plus volontiers d'architecture cribriforme. Le rhabdomyosarcome diffuse fréquemment dans le péritoine et des extrémités, ce qui est inhabituel dans le cas des CM. Une fois de plus, INI-1 sera exprimé dans le rhabdomyosarcome, de même que myf-4 et les marqueurs musculaires plus communs comme la desmine.

Dans le sarcome épithélioïde, des aspects rhabdoïdes sont possibles, mais il existe une composante à cellules fusiformes qui permet parfois de faire la différence malgré les similitudes du profil immunohistochimique. En effet ces tumeurs peuvent, comme le CM, présenter une perte d'expression d'INI-1.

Chez des patients jeunes, la tumeur de Wilms est systématiquement évoquée. La morphologie sera dans ces cas très importante pour le diagnostic différentiel, car les tumeurs de Wilms ont souvent une morphologie assez typique. De plus, il n'existe pas dans ce cas de perte d'expression d'INI-1.

Chez des patients plus âgés, le carcinome urothélial peu différencié ou des métastases notamment d'un adénocarcinome peuvent également poser un problème de diagnostic différentiel.

8.2.8 *Évolution – pronostic*

Le pronostic des CM est extrêmement péjoratif. Cette tumeur est chimiorésistante et l'immunothérapie est inefficace tout comme la radiothérapie. Le traitement de référence est la néphrectomie, éventuellement élargie. De nouvelles molécules comme

les inhibiteurs de ALK ou de l’histone déacétylase ont été proposées. Néanmoins, les séries sont trop petites et l’évolution trop rapidement péjorative pour assurer que ces traitements apportent un réel bénéfice au malade. La survie moyenne selon des études est en effet de neuf à 17 semaines. Un seul cas d’un enfant de huit ans avec une petite tumeur localisée a présenté une survie de huit ans [8].

8.3 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu’il faut retenir »

	Type de tumeur	
	Carcinome de Bellini	Carcinome médullaire
Clinique	Tout âge, mais pic 60 ans	Origine africaine, jeune, hémoglobinopathie
Macroscopie	Développement médiorénal	Région médullaire
Architecture	Nappes pseudopapillaires Tubes rénaux dysplasiques	Microkystique, cribriforme, adénoïde
Cytologie	Cytoplasme éosinophile abondant, noyaux volumineux, hyperchromatiques, nucléoles proéminents, grade de Fuhrman 3/4	Cytoplasme éosinophile abondant, grands noyaux, nucléoles proéminents
Immunohistochimie	INI-1 positif	INI-1 négatif

Références

1. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their inter-relationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265–78.
2. Gatalica Z, Lilleberg SL, Monzon FA, Koul MS, Bridge JA, Knezetic J, et al. Renal medullary carcinomas: histopathologic phenotype associated with diverse genotypes. *Hum Pathol* 2011;42:1979–88.
3. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–89.
4. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009;22:S96–S118.
5. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features molecular genetics. *Am J Surg Pathol* 2011;35:e47–63.

6. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, Gill J, Jamshaid H, Aziz T, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol* 2013;20:e223–32.
7. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1–11.
8. Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, Alvarenga M, de Matos AC, Cardinalli IA, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007;20:914–20.
9. Yang XJ, Sugimura J, Tretiakova MS, Furge K, Zagaja G, Sokoloff M, et al. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance. *Cancer* 2004;100:976–85.
10. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their inter-relationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265–78.
11. Mariño-Enríquez A, Ou WB, Weldon CB, Fletcher JA, Pérez-Atayde AR. ALK rearrangement in sickle cell trait-associated renal medullary carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:146–53.

9 Tumeurs des cavités pyélocalicielles (CPC)

Tumors of the upper urinary tract

Eva Compérat

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service
d'anatomie pathologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard
de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
mail : eva.comperat@psl.aphp.fr

Résumé

Le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures est une tumeur rare. En général, il s'agit d'un carcinome urothélial identique à celui de la vessie. Les facteurs pronostiques principaux sont le grade et le stade, mais le sous-type histologique et l'envahissement lymphovasculaire jouent également un rôle important. Souvent le diagnostic initial doit se faire avec un matériel biopsique de petite taille. Il est important de connaître les différents sous-types morphologiques. Le pronostic est sombre dans des stades pT2–4.

Mots clés : Carcinome urothélial ; Stade ; Grade ; Cavités pyélocalicielles ; Uretère ; Carcinome micropapillaire ; Carcinome en nid ; Carcinome épidermoïde ; Carcinome urothélial sarcomatoïde

Abstract

Urothelial carcinoma of the upper urinary tract is a rare tumor. These carcinomas resemble their counterpart in the bladder. Major prognostic factors are stage and grade, but histological sub-types and lymphovascular invasion also play an important role. Often initial diagnosis has to be made on small biopsies, therefore it is important to recognize the different types. Prognosis is poor for pT2–4 stages.

Keywords: Urothelial carcinoma; Stage; Grade; Ureter; Micropapillary carcinoma; Nested urothelial carcinoma; Squamous cell carcinoma; Urothelial sarcomatoid carcinoma

9.1 Généralités – contexte clinique

Le carcinome d'origine urothélial est la tumeur la plus fréquente dans les cavités pyélocalicielles (CPC) selon la classification OMS 2004 [1]. Comme dans la vessie, il existe de nombreux sous-types histologiques qu'il est important de reconnaître afin

de ne pas méconnaître le diagnostic et pour adapter la prise en charge thérapeutique. Néanmoins, d'autres types histologiques peuvent être observés.

L'hématurie, totale et indolore, constitue le principal signe d'appel, mais des symptômes irritatifs peuvent être décrits dans 30 % des cas, en rapport avec un caillotage de la voie excrétrice ou une obstruction par la tumeur elle-même [1].

9.1.1 Physiopathogénèse

Le tabac est le principal carcinogène connu. Parmi les autres carcinogènes, le 4-amino-biphényl, le toluène, des hydrocarbures polycycliques et des aldéhydes insaturés ainsi que de nombreux autres carcinogènes industriels ont également été décrits. Certaines néphropathies aux analgésiques, aux herbes chinoises et/ou néphropathie des Balkans constituent des facteurs de risque non toxiques. Le syndrome de Lynch (*hereditary non polyposis colorectal carcinoma* [HNPCC]) constitue la principale cause génétique associée aux tumeurs de vessie. Sa transmission est autosomique dominante. Il existe également des causes héréditaires multifactorielles et certains polymorphismes génétiques exposent plus à développer une tumeur des voies excrétrices supérieures (TVEUS), notamment des CPC [2].

9.2 Macroscopie

Le carcinome urothélial, dans sa forme classique, se présente comme une lésion papillaire exophytique friable de couleur blanchâtre parfois en petites franges, parfois en tumeur plus compacte avec projections papillomateuses (Figure 9.1). La multifocalité est possible. Le plus souvent superficielle, cette tumeur peut infiltrer



Figure 9.1 Tumeur blanchâtre et friable strictement localisée dans les cavités pyélocalicielles.

la lamina propria et s'étendre vers le parenchyme rénal et vers la graisse périhilaire (Figure 9.2). Dans ce cas, la tumeur peut présenter des aspects nodulaires blanchâtres et s'excaver. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques ne sont alors pas rares et des abcédations sont possibles. La tumeur peut occuper la totalité des CPC, avec obstruction complète du bassinet et destruction du parenchyme rénal sous-jacent (Figure 9.3). Dans des cas très avancés, la tumeur peut s'étendre au-delà du rein dans la graisse périrénale ou les organes de voisinage [1].

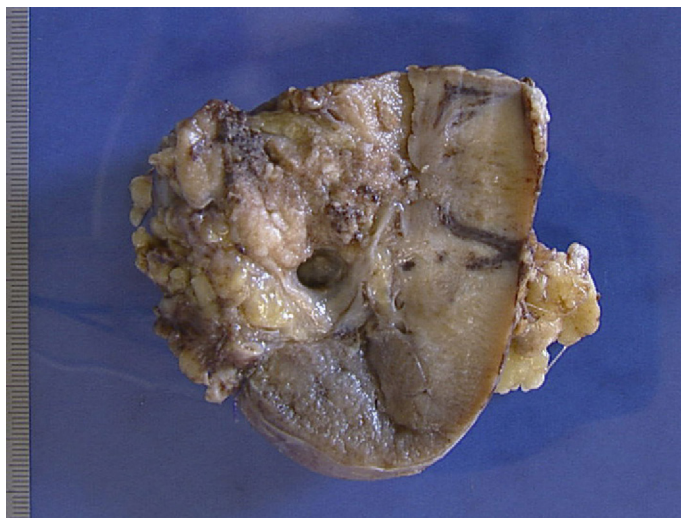


Figure 9.2 Tumeur infiltrant le hile arrivant au tissu adipeux du hile d'aspect compact.



Figure 9.3 Tumeur des cavités pyélocalicielles infiltrant l'uretère, le bassinet et le parenchyme rénal.

9.3 Microscopie

Les types morphologiques rencontrés sont identiques à ceux décrits et observés dans le reste des voies excrétrices (voies excrétrices supérieures et vessie), mais la fréquence des types histologiques est différente.

9.3.1 Carcinomes urothéliaux papillaires

Ils constituent le type morphologique le plus fréquent.

Les tumeurs urothéliales non infiltrantes se caractérisent par une prolifération exophytique, papillaire de l'urothélium strictement limitée à cet épithélium (Figure 9.4). L'épaisseur du revêtement augmente, dépassant sept couches cellulaires. L'urothélium se dispose sur des axes conjonctifs grêles et vascularisés dont il est séparé par une membrane basale toujours respectée. Différents grades de malignité sont définis selon un spectre d'altérations cellulaires et architecturales croissant telles qu'elles seront décrites plus loin. Ces lésions sont classées en stade pTa. Dans les formes infiltrantes, la prolifération s'étend au-delà de la basale sous la forme de massifs ou travées tumorales accompagnées d'une stroma-réaction fibro-inflammatoire variable. Le niveau d'infiltration définit les différents stades tumoraux (cf. infra) (Figure 9.5).

Dans le groupe des tumeurs superficielles, trois sous-groupes distincts ont été définis afin de rendre compte de potentiels évolutifs variables. À côté des tumeurs très bien différenciées (néoplasie de bas potentiel de malignité), la classification OMS 2004 distingue les carcinomes urothéliaux non infiltrants de bas potentiel de malignité, présentant un faible risque de récurrence et de progression, et les tumeurs de haut grade de malignité pour lesquelles les risques de récurrences et de progression sont plus marqués.

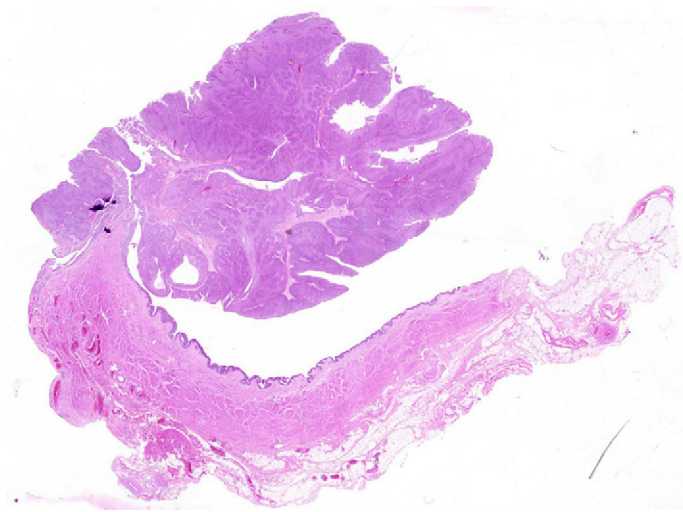


Figure 9.4 Carcinome urothélial papillaire non infiltrant pédiculé, au sein d'un uretère pTa (pTNM 2009).

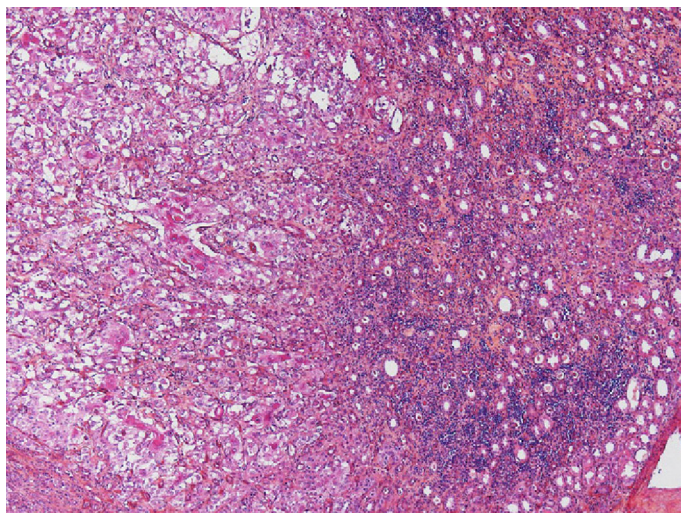


Figure 9.5 Carcinome urothélial infiltrant le parenchyme rénal pT3 (pTNM 2009) (HES $\times 4$).

Les études moléculaires réalisées montrent une plus grande instabilité génétique dans le groupe des tumeurs de haut grade.

Par analogie avec les tumeurs non infiltrantes de la vessie, le *grading* rapporté dans la conclusion de l'analyse histologique d'une tumeur urothéliale des voies excrétrices supérieures (VES) doit correspondre à celui de la zone la plus atypique, même si elle constitue une partie minime.

La néoplasie de bas potentiel de malignité correspond à une prolifération papillaire surmontée d'un urothélium proche de la normale, dépassant rarement sept couches de cellules. Les atypies cytonucléaires sont rares, les mitoses absentes de même que les perturbations architecturales. Ce groupe de néoplasies papillaires urothéliales de bas potentiel de malignité n'est pas considéré nosologiquement comme un cancer. Son pronostic est extrêmement favorable. Notons que ce grade tumoral est décrit par analogie avec les formes de localisation vésicales. Bien que les tumeurs pTaG1 de la classification OMS 1973 aient été décrites, les tumeurs de bas potentiel de malignité sont exceptionnelles dans une localisation urétérale. Certains auteurs contestent même leur présence au niveau des VES [1].

Le carcinome papillaire non infiltrant de bas grade de malignité constitue l'entité la plus fréquemment observée. La tumeur se présente comme un ensemble de projections papillaires bordées de cellules aux atypies cytonucléaires peu marquées, avec une faible activité mitotique et des perturbations architecturales discrètes (Figure 9.6). Les altérations cytologiques touchent les couches basales du revêtement tumoral et la maturation superficielle demeure présente, sous forme de cellules en ombrelles (ou cellules parapluie). Alors que dans les tumeurs de faible potentiel de malignité les projections papillaires présentent des axes grêles, on peut observer ici des papilles à base d'implantation large, rarement fusionnées avec les papilles voisines.

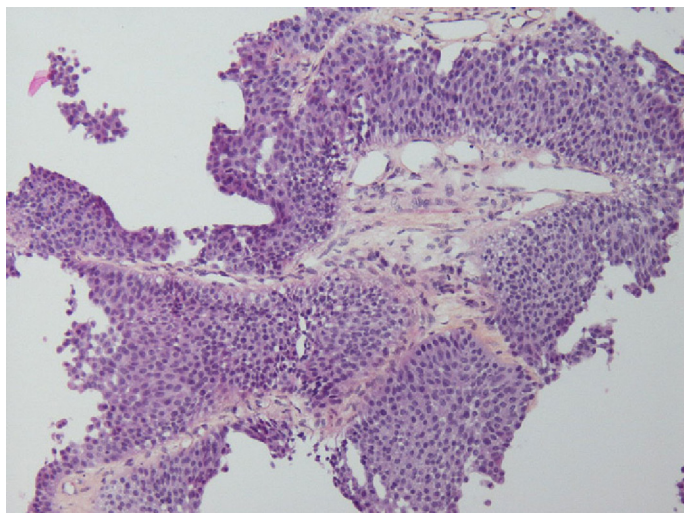


Figure 9.6 Biopsie d'une tumeur dans les cavités pyélocalicielles. Carcinome urothélial papillaire non infiltrant pTa sur biopsie ; sur la pièce de néphro-urétérectomie, la tumeur s'est avérée être pT3 (HES $\times$ 4).

Par définition, la lésion reste strictement intraépithéliale. Ces tumeurs présentent un faible taux de récurrence (6 à 30 %) et un très faible taux de progression vers un stade infiltrant [3,4].

Dans le carcinome papillaire non infiltrant de haut grade de malignité, les atypies cytonucléaires, les mitoses et les perturbations architecturales sont plus marquées, nettement visibles et atteignent toute la hauteur de l'épithélium. Le pronostic des tumeurs papillaires non infiltrantes de haut grade de malignité se rapproche de celui des lésions de carcinome in situ (Cis). Les récurrences et les progressions tumorales sont plus importantes dans ce grade.

9.3.2 Lésions planes intraépithéliales

À l'inverse du caractère prolifératif et exophytique des lésions papillaires, certaines proliférations tumorales ou états préinvasifs conservent une architecture plane. Ces lésions intraépithéliales restent par définition soulignées d'une membrane basale intègre et conservée.

Dans l'hyperplasie plane, l'urothélium se dispose suivant une architecture pluristratifiée supérieure à sept couches. Il s'agit le plus souvent de modifications réactionnelles observées au décours d'inflammations chroniques ou en amont de calculs. Ces altérations sont sans significations pronostiques. Souvent les hyperplasies sont au contact avec des tumeurs pTa, notamment de bas grade.

La présence d'atypies cytonucléaires, de mitoses et d'importantes perturbations architecturales au sein de lésions planes définissent le carcinome in situ. Cet aspect constitue une véritable lésion tumorale maligne intraépithéliale. Différents aspects

peuvent être présents comme les Cis en clochette ou pagétoïde. Ces sous-classifications histologiques ne semblent pas avoir d'impact sur le pronostic et n'influencent donc pas la prise en charge des patients. Le risque d'évolution vers une lésion infiltrante est important.

Le Cis peut être présent de façon focale ou diffuse. Associé à des carcinomes urothéliaux, le plus souvent de haut grade, le Cis est un facteur de mauvais pronostic [1].

Dans les carcinomes infiltrants, les aspects sont compatibles avec ceux dans la vessie, leur pronostic est en général péjoratif [4].

9.3.3 Variants morphologiques

Comme dans la vessie, différents sous-types morphologiques de carcinomes urothéliaux sont observés au niveau des CPC. Ces variants doivent être connus afin, d'une part, de ne pas méconnaître le diagnostic devant leurs particularités morphologiques et, d'autre part, parce que la prise en charge peut s'avérer différente suivant le sous-type. La plupart de ces variantes sont extrêmement rares.

Le carcinome micropapillaire (CMP) est observé dans moins de 0,5 % des cas. En superficie, il s'agit de microprojections tumorales sans axe conjonctivovasculaire identifiable. Les atypies nucléaires sont variables, mais peuvent être très importantes. La plupart du temps, il s'agit de carcinomes infiltrants. On observe alors autour de petits massifs tumoraux de quelques dizaines de cellules, une rétraction artéfactuelle du tissu conjonctif formant un halo clair autour de ces « micropapilles » (Figure 9.7). Les formes strictement superficielles sont, comme dans la vessie, extrêmement rares. Néanmoins, leur existence doit être mentionnée dans le compte-rendu. Dans les

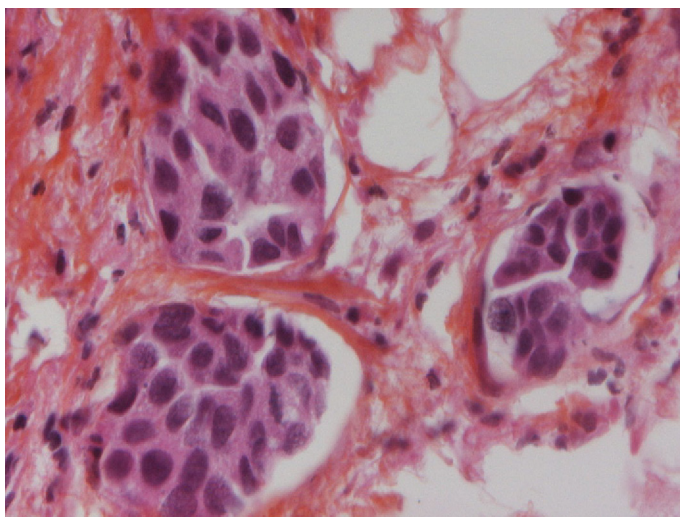


Figure 9.7 Carcinome micropapillaire, aspect au sein du hile. Devant ces images, il est parfois difficile de confirmer la présence d'embolies vasculaires sans immunohistochimie (HES $\times 40$).

formes infiltrantes, il faut soigneusement rechercher les embolies vasculaires qui sont quasiment toujours présents mais pour lesquels le diagnostic différentiel avec les aspects de rétractions déjà décrits peut être difficile. S'il existe un consensus pour mentionner tout contingent de CMP dans une tumeur urothéliale de vessie, aucune recommandation spécifique n'existe pour les formes de localisations hautes, en particulier dans les CPC, probablement du fait de la rareté de la tumeur. Néanmoins, il paraît raisonnable d'adopter dans cette dernière localisation la même ligne de conduite. Une chimiothérapie néoadjuvante ne semble pas influencer le pronostic, la néphro-urétérectomie restant donc le traitement de choix, peut-être même dès les formes superficielles [5,6].

La variante « en nid » a également été rapportée dans les CPC. Dans ce cas, les cellules tumorales se disposent en petits amas cellulaires pauvres en atypies et où les mitoses sont rares. Ces nids sont limités par une lame (« basale ») fibreuse. Ils sont distribués de façon irrégulière dans la lamina propria et tant que l'infiltration n'atteint pas la musculuse, il est difficile d'affirmer la malignité. L'aspect morphologique peut évoquer des invaginations muqueuses ou des îlots de Von Brunn (Figure 9.8). De plus ces lésions se présentent fréquemment dans une forme pure, sans association avec un Cis ni une tumeur papillaire superficielle. Différents aspects ont été rapportés, les nids pouvant présenter des aspects plus confluent et compacts en profondeur. Des formes avec petits tubes et microkystiques peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec d'autres formes histologiques [7].

La variante microkystique est extrêmement rare, trois cas ayant été rapportés dans la littérature, dont un avec une différenciation neuroendocrine. L'activité mitotique est faible. Il s'agit de tubes et kystes relativement réguliers de petite taille. Ces structures mesurent toujours moins de 2 mm. Les problématiques de la malignité et de l'infiltration sont les mêmes que dans la forme en nids [8].

La forme lymphoépithéliale ressemble au carcinome indifférencié décrit dans les localisations nasopharyngées. Les cellules tumorales disposées en massifs irréguliers possèdent ici des noyaux vésiculeux avec un volumineux nucléole et sont mêlées

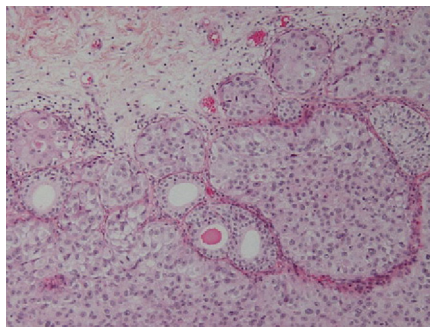


Figure 9.8 Carcinome urothélial de variante en nids. Il existe un mélange entre des îlots de von Brunn et des nids tumoraux. Il existe peu d'atypies au sein des nids tumoraux (HES $\times$ 20).

à un important infiltrat lymphocytaire. Des aspects mixtes avec une différenciation épidermoïde ont été rapportés [9].

Des formes à cellules riches en glycogène ont été publiées (moins de dix cas). Les formes rhabdoïdes où les cellules tumorales sont grandes et cohésives peuvent ressembler à des tumeurs du muscle strié. L'architecture peut être sous forme de cellules indépendantes, ou de nappes mal limitées.

Les tumeurs urothéliales sarcomatoïdes représentent d'autres formes relativement rares. Ce sont des tumeurs où les cellules allongées (fusiformes) se disposent en faisceaux courts. La cytologie est de haut grade, les mitoses sont fréquentes et la nécrose peut être notable. Même si cette variante ressemble à un sarcome, son origine épithéliale est facilement reconnaissable. De plus des aspects de carcinome urothélial de haut grade ou du Cis sont volontiers observés. Dans la variante indifférenciée à cellules géantes de type pseudotrophoblastique ou pseudo-ostéoclastique, les cellules tumorales forment des aspects biphasiques avec des cellules mononucléées et des cellules géantes CD68+ (Figure 9.9). Elles se disposent en nodules et nappes au sein d'un stroma richement vascularisé et parfois inflammatoire où s'observent des cellules géantes qui peuvent comporter d'innombrables noyaux dépourvus d'atypies. Une association avec un carcinome urothélial plus classique ou du Cis a été rapportée [6].

9.3.4 Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est relativement fréquent au sein des CPC (entre 5 à 10 % selon les séries). Souvent il s'agit de patients aux antécédents de lithiases, hydronéphrose ou inflammation chronique. L'infection à HPV ne semble pas jouer de rôle. Des antécédents de radiothérapie ou traitements prolongés par phénacétine

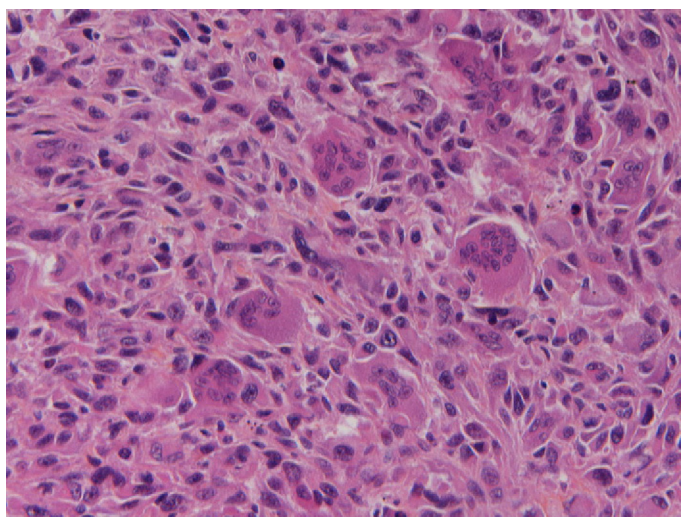


Figure 9.9 Carcinome urothélial d'aspect sarcomatoïde avec des cellules géantes multinucléées (HES $\times 40$).

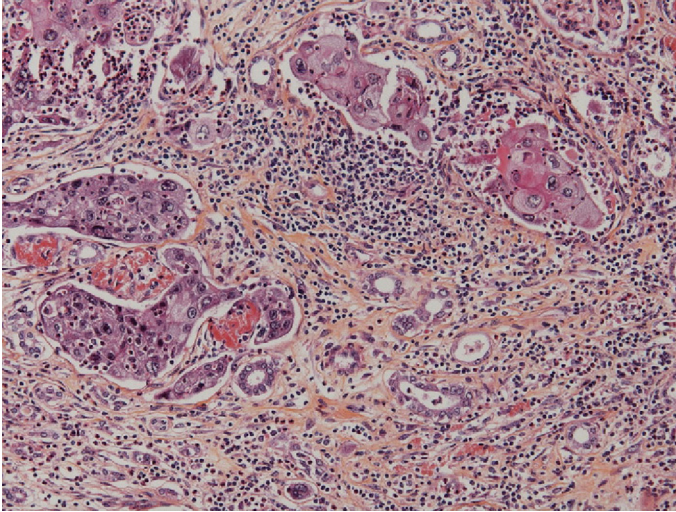


Figure 9.10 Carcinome épidermoïde infiltrant le parenchyme rénal (HES $\times 20$).

ont également été incriminés. Le sex-ratio est proche de 1. L'âge de prédilection est de 65–70 ans. Ces tumeurs sont souvent découvertes à des stades avancés (Figure 9.10). L'aspect histologique reste celui d'un carcinome épidermoïde habituel, des associations avec une métaplasie malpighienne de l'urothélium adjacent sont possibles. Les formes pures, où la composante épidermoïde dépasse 95 %, sont cependant rares dans l'uretère. Elles doivent alors être gradées de 1 (bien) à 4 (indifférencié) [1]. Dans sa forme verruqueuse, le carcinome épidermoïde peut être lié à une atteinte bilharzienne. Il s'agit alors d'un carcinome épidermoïde bien différencié où les limites, larges et exhubérantes, s'étendent vers l'extérieur de la lésion (en bec de perroquet). La tumeur progresse en profondeur vers la lamina propria sans l'envahir (en cas d'infiltration, le diagnostic de carcinome verruqueux doit être exclu) [1]. La tumeur peut produire en abondance de la kératine qui desquame en comblant les CPC (Figure 9.11). Les

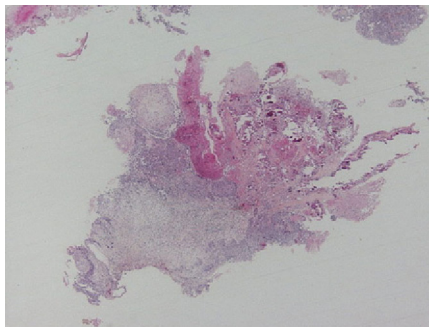


Figure 9.11 Carcinome d'aspect verruqueux, néanmoins il existe une infiltration de la lamina propria (HES $\times 1,25$).

mitoses sont normalement absentes, une inflammation chronique soulignant la prolifération tumorale. Lorsqu'il est associé à une bilharziose, on peut trouver des œufs de schistosome calcifiés au sein et autour de la tumeur. Des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires font partie du diagnostic. Des associations avec un carcinome malpighien in situ et des foyers de métaplasie malpighienne ne sont pas inhabituelles [6,10].

9.3.5 Adénocarcinome

L'adénocarcinome est observé avec une nette prédominance dans des pays asiatiques et en Inde. Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse avec différenciation glandulaire, dont les aspects peuvent être entérique, mucineux ou en bague à chaton. La plupart du temps ces tumeurs ressemblent à leurs équivalents digestifs, une association avec une composante neuroendocrine étant possible. Les aspects tubulovilleux sont les plus habituels, des aspects mucineux étant observés dans un quart des cas (Figure 9.12). Ces derniers peuvent apparaître sous la forme de flaques de mucus, ce qui peut gêner l'analyse de l'infiltration. Devant des aspects de cellules en bague à chaton, il peut être difficile d'affirmer la nature primitive de la lésion. Des foyers de métaplasies souvent associés peuvent être utiles pour confirmer la nature primitive de la lésion. À l'inverse de la vessie où cinq sous-types sont distingués, aucune sous-classification équivalente n'existe dans les CPC. Parmi les divers systèmes de *grading* proposés, il est recommandé d'utiliser celui de l'OMS 2004 (bien, moyennement, peu différencié) [11].

9.3.6 Carcinome neuroendocrine

Les carcinomes neuroendocrines primitifs des CPC sont extrêmement rares. On distingue les formes à petites cellules des formes à grandes cellules. À faible grossissement,

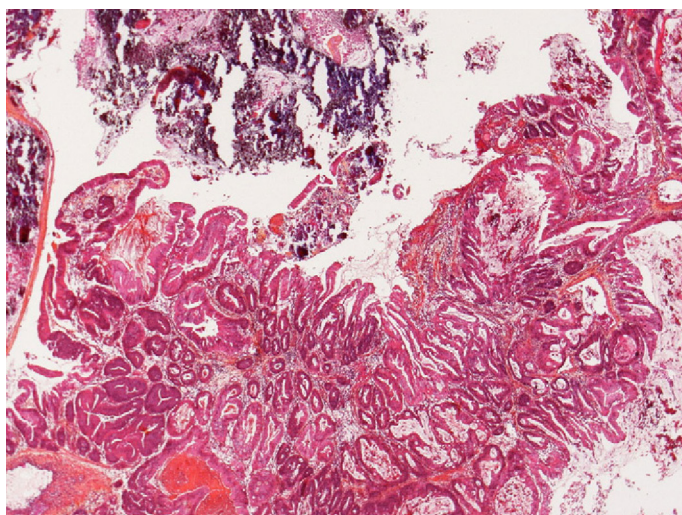


Figure 9.12 Adénocarcinome étendu. On observe de nombreuses calcifications (HES $\times 10$).

les formes à grandes cellules sont constituées des cellules de grande taille aux limites irrégulières et nucléoles proéminents. Des mitoses sont fréquentes. La tumeur forme des travées et des nappes mal limitées diffuses. L'index de prolifération est toujours élevé. Les carcinomes à petites cellules ont le même type d'architecture, mais les cellules, comme le nom l'indique, sont de petite taille.

Le carcinoïde est également exceptionnel dans les CPC. La plupart du temps, ces tumeurs sont limitées à la lamina propria, elles sont bien différenciées avec des cellules régulières cuboïdales de petite taille. La chromatine est fine, l'architecture pseudoglandulaire, acinaire ou cribriforme [12].

9.3.7 *Autres entités*

Certaines entités décrites dans la vessie n'ont jamais été rapportées dans les CPC, comme la variante à grands nids, le carcinome urothélial à petits tubes, la forme lipoïde.

La variante plasmocytoïde a été décrite une seule fois dans la littérature anglaise.

Des tumeurs exceptionnellement rares comme le rhabdomyosarcome embryonnaire de l'enfant et l'adolescent ont été décrites au sein des CPC. Chez l'adulte, les tumeurs musculaires striées observées sont plus volontiers des rhabdomyosarcomes pléomorphes. Les autres tumeurs mésenchymateuses sont rarissimes : le léiomyosarcome représente moins de 0,5 % des tumeurs des CPC. Il ne présente pas de particularité histologique par rapport aux léiomyosarcomes dans d'autres localisations. L'angiosarcome, en général volumineux, s'observe avec une prédominance masculine. L'aspect tumoral est évocateur devant la richesse en vaisseaux ou ébauches de structures luminales pouvant contenir des hématies. Ont également été rapportés des ostéosarcomes, des histiocytofibromes, des lymphomes, des mélanomes malins ou des choriocarcinomes [13].

Parmi les tumeurs bénignes observées, des papillomes, des papillomes inversés, des adénomes villeux et des papillomes épidermoïdes ont été décrits au sein des CPC. D'autres lésions très rares comme le polype fibroépithélial, qu'on observe surtout chez l'homme jeune, les tumeurs mésenchymateuses bénignes comme le léiomyome, le neurofibrome, l'histiocytome fibreux, l'hémangiome ou le lipome, ressemblent à leurs équivalents dans d'autres localisations [1].

9.4 Techniques complémentaires

Les études immunohistochimiques seront utiles en cas de doute diagnostique.

Les carcinomes urothéliaux des CPC ont le même profil immunohistochimique que les carcinomes urothéliaux de la vessie [1]. Ils expriment les cytokératines de haut poids moléculaire, l'antigène de membrane épithélial (EMA), les cytokératines (CK) 7, 8/18 et 9 (expression membranaire). La CK20 peut être exprimée, mais en général de façon hétérogène et incomplète, de même que la CK14. La p63 a une expression nucléaire diffuse et intense, mais son expression peut s'atténuer en cas de tumeur peu différenciée. L'uroplakine III peut également être exprimée, mais il s'agit en général d'un marquage hétérogène, d'interprétation difficile.

Dans les carcinomes de type lymphoépithélial, la recherche de protéines de l'Epstein-Barr virus (EBV) sera toujours négative car cette forme, à l'inverse des tumeurs du nasopharynx, ne se développe pas dans un contexte d'infection par l'EBV [9]. Dans les carcinomes plasmocytoïdes, on pourra observer une expression de CD138. L'E-cadhérine en revanche semble être systématiquement négative [6].

En ce qui concerne les carcinomes sarcomatoïdes, les cellules tumorales exprimeront généralement les marqueurs épithéliaux déjà décrits, mais on peut observer une expression variable d'actine muscle lisse. En revanche Alk-1 est négatif. Les tumeurs indifférenciées incluant des formes à cellules géantes et *osteoclastique-like* peuvent être positives avec la PS100, les cellules géantes expriment le CD68.

Dans les tumeurs non urothéliales, l'expression des marqueurs discriminants usuels pour ce type de tumeurs seront bien évidemment d'une aide précieuse (PS100, actine, desmine, caldesmone, myogénine, MDM2, CDK4, HM45, Melan A, CD56, chromogranine, synaptophysine, CD45, CD20, CD3...).

La reconnaissance des lésions de Cis parfois difficile pourra s'aider de la recherche d'une augmentation de l'expression de Ki-67, de p53 ainsi que d'une surexpression de cytokératine 20 par les cellules du Cis.

La surexpression de Ki-67 et/ou de p53 ont été rapportées pour distinguer les formes de carcinomes papillaires non infiltrants de bas grade versus de haut grade.

À ce jour, aucun marqueur ou panel de marqueurs moléculaires n'apporte d'élément supplémentaire au diagnostic des formes non infiltrantes de bas grade ou de haut grade.

9.5 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels peuvent être nombreux, variés et difficiles en particulier considérant les différents sous-types morphologiques de carcinomes urothéliaux.

Dans les formes micropapillaires, on devra éliminer une dissémination métastatique notamment de carcinomes de l'ovaire ou du sein (clinique, récepteurs hormonaux, mammaglobuline), mais également du côlon, du pancréas ou du péritoine (CK20, bêta-caténine, calrétinine), d'autant plus que cet aspect morphologique est prédominant. Dans ces formes également où l'aspect histologique pourra prêter à confusion entre une rétraction conjonctive ou un embole vasculaire, l'usage de marqueurs vasculaires (CD31 ou CD34) pourra se révéler utile [5].

Le carcinome en nids doit être distingué d'une hyperplasie des îlots de von Brunn et d'autres formes histologiques non urothéliales (carcinomes endocrines, cf. infra).

Le papillome inversé constitue une difficulté diagnostique classique, dont le diagnostic différentiel est plus à proprement parler celui de formes infiltrantes que des carcinomes en nids. Il s'agit de lésions bénignes, présentant des aspects essentiellement endophytiques sous la forme de larges bourgeons épithéliaux s'invaginant dans le chorion. La cytologie est bénigne avec peu de polymorphisme cytonucléaire. La maturation superficielle peut être observée. L'activité mitotique est quasi nulle et on n'observe pas de mitose anormale. La basale est toujours respectée. Le chorion sous-jacent peut être œdémateux mais l'inflammation est peu marquée, essentiellement de

type lymphocytaire. On n'observe pas de lésion de Cis adjacente ou à distance. Enfin, l'expression de Ki-67 et de p53 est réduite, limitée aux assises basales.

Le diagnostic différentiel des variantes riches en lipides se pose avec les carcinomes sarcomatoïdes à différenciation liposarcomateuse ou avec des carcinomes en bague à chaton (alors potentiellement d'origine digestive, gastrique, colique ou autre). Celui des formes riches en glycogène se pose avec des localisations d'un carcinome à cellules claires du rein avec extension dans les voies excrétrices. Des métastases d'un adénocarcinome de la prostate (PSA), notamment en échappement hormonal après hormonothérapie, et des paragangliomes (PS100, chromogranine) doivent également être exclus [6].

Devant la présence d'aspects rhabdoïdes, un carcinome sarcomatoïde d'origine rénale (EMA, CD10, RCC) ou corticosurrénalienne envahissant le rein et les CPC doit être exclu.

Dans le cas des carcinomes lymphoépithéliaux, l'immunohistochimie sera utile afin de distinguer ces tumeurs des lymphomes ou de plasmocytomes (CD45, CD79a, CD20, CD3). Le cancer du sein dans sa forme lobulaire constitue ici également un piège classique (antériorité, récepteurs hormonaux).

Devant des formes indifférenciées, un mélanome (PS100 +, HMB45 +, Melan A +), des sarcomes, notamment le rhabdomyosarcome (myogénine +) doivent être exclus.

Dans les formes sarcomatoïdes, il est important d'éliminer des lésions bénignes comme des tumeurs pseudosarcomateuses myofibroblastiques, surtout s'il existe un antécédent chirurgical. Des nodules postopératoires avec une prolifération à cellules fusiformes peuvent ainsi être problématiques. Les arguments en faveur de la bénignité sont : la notion de gestes invasifs antérieurs, la présence d'un stroma œdémateux et myxoïde, des noyaux augmentés de taille, mais où les atypies restent modérées, à chromatine régulière. Les marqueurs épithéliaux sont négatifs à l'inverse de l'ALK-1 [13].

Dans les tumeurs indifférenciées, possédant des cellules géantes ou de type ostéoclastique, le DD majeur sera la métastase d'un sarcome méconnu. Les léiomyosarcomes avec un contingent hétérologue doivent être également envisagés (actine, desmine et caldesmone).

Dans le cas de carcinomes épidermoïdes, il peut être difficile de faire le DD avec un carcinome urothélial à différenciation épidermoïde ou avec une métastase d'un carcinome épidermoïde. Dans ce deuxième cas, l'histoire clinique sera fondamentale, comme souvent. Dans le cadre d'un carcinome verruqueux, il faut exclure le diagnostic de papillome épidermoïde exceptionnel. Néanmoins, l'aspect acanthosique des limites tumorales est assez caractéristique.

En cas d'adénocarcinome, il faut exclure systématiquement une origine métastatique (renseignements cliniques ++) [11].

Enfin en cas de tumeur neuroendocrine dans sa variante à grandes cellules, le DD pourra être celui d'un lymphome à grandes cellules (CD45 +, chromogranine-), ou surtout un carcinome urothélial peu différencié. La reconnaissance d'un contingent neuroendocrine est cependant importante d'un point de vue pronostique. La tumeur carcinoïde sera à distinguer de la variante « en nid » du carcinome urothélial (CK7 +, chromogranine-, CD56-), des métastases, en particulier d'origine prostatique (PSA +) mais aussi des lésions bénignes comme un papillome inversé (Ki-67).

9.6 Évolution – pronostic

L'évolution et le pronostic dépendent de plusieurs paramètres. Le type histologique, le grade, le stade, la présence d'embolies vasculaires et de Cis associé.

Une tumeur pTa de bas grade de malignité aura un très bon pronostic et, après traitement adapté, l'espérance de vie sera quasi normale, à condition qu'il n'y ait pas d'autres localisations dans les voies excrétrices ou dans la vessie. Le pronostic des tumeurs papillaires non infiltrantes de haut grade de malignité se rapproche de celui des lésions de Cis. Les récidives et les progressions tumorales sont plus importantes dans ce grade.

La survie des tumeurs infiltrantes, tous stades confondus, est généralement bonne en cas de traitement adapté avec une survie moyenne sans métastase pouvant atteindre 110 mois. L'atteinte de la musculuse puis au-delà (stade $\geq$ pT2) peut être la manifestation évolutive d'une tumeur superficielle ou la présentation initiale d'une tumeur d'emblée infiltrante. Ces formes présentent un pronostic plus réservé, d'autant plus que, dans les localisations urétérales, la paroi de faible épaisseur permet une extension plus rapide dans le tissu adipeux (pT3) puis au-delà [3,4].

La présence d'embolies vasculaires est associée à un risque de développement métastatique en particulier ganglionnaire. Il est à noter que la localisation dans les cavités pyélocalicielles rend impossible la mise en route d'un traitement conservateur tels que BCG-thérapie ou instillation d'amétycine. De même l'exérèse par voie endoscopique reste l'apanage des équipes entraînées. En conséquence, le traitement est presque exclusivement chirurgical, ceci est dans les recommandations de l'EAU [14]. La détermination du stade, la présence de lésions de Cis associées (facteur de récidives et de multifocalité) et d'embolies vasculaires sont donc déterminantes dans le suivi post-thérapeutique de ces lésions.

Enfin, certains types histologiques ont un pronostic péjoratif comme les carcinomes micropapillaires, les formes en bague à chaton, riches en glycogène, les formes rhabdoïdes, plasmocytoides, sarcomatoïdes ainsi que les formes indifférenciées. De même les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes neuroendocrines sont connus pour avoir un pronostic particulièrement sombre.

9.7 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

Carcinome urothélial pTa	Architecture	Cytologie
Bas grade	Régulier, papillaire, lame basale conservée	Régulier, pas/peu de mitoses, pas de nécrose
Haut grade	Papillaire, irrégularités, dense, éventuel doute sur l'envahissement de la lame basale, mais basale respectée	Plus d'atypies, mitoses ascensionnées, nécrose possible, Ki-67↑

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir » (*suite*)

Carcinome urothélial pTa	Architecture	Cytologie
Carcinome in situ	Lésion plane ou abrasée avec peu de cellules restantes	Atypies, mitoses, Ki-67↑, p53↑, CK20 expression sur toute la hauteur du revêtement
Carcinome urothélial infiltrant pT1	Croissance infiltrante, parfois difficile de faire différence avec pTa (coupe tangentielle)	Plus d'atypies, mitoses ascensionnées, nécrose possible, Ki-67↑ rechercher embolies vasculaires
Carcinome urothélial infiltrant pT2–4	Faire la différence entre pT1 et 2 (muscularis mucosae, muscle détrusor), rechercher sous-types histologiques pouvant déterminer le pronostic (faire éventuellement le %)	Plus d'atypies, mitoses ascensionnées, nécrose possible, Ki-67↑ rechercher embolies vasculaires
Sous-types	À classer comme dans la vessie	À classer comme dans la vessie
Formes non urothéliales	Épidermoïde Adénocarcinome Carcinome neuroendocrines Sarcomes Métastases	Immunophénotype

Références

1. Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO organisation, Lyon, IARC Press 2004.
2. Yates DR, Catto JW. Distinct patterns and behaviour of urothelial carcinoma with respect to anatomical location: how molecular biomarkers can augment clinico-pathological predictors in upper urinary tract tumours. *World J Urol* 2013;31:21–9.
3. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005;48:438–44.
4. Park J, Park S, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Peripelvic/periureteral fat invasion is independently associated with worse prognosis in pT3 upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2013;32:157–63.
5. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1224–32.
6. Perez-Montiel D, Hes O, Michal M, Suster S. Micropapillary urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinicopathologic study of five cases. *Am J Clin Pathol* 2006;126:86–92.

7. Lau SK. Nested variant of urothelial carcinoma of the renal pelvis. *Pathol Res Pract* 2009;205:508–12.
8. Leroy X, Leteurtre E, De La Taille A, Augusto D, Biserte J, Gosselin B. Microcystic transitional cell carcinoma: a report of 2 cases arising in the renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:859–61.
9. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol* 2007;20:828–34.
10. Holmång S, Lele SM, Johansson SL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: incidence, symptoms, treatment and outcome. *J Urol* 2007;178:51–6.
11. Raphael V, Sailo S, Bhuyan A, Phukan M. Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis with adenocarcinoma in situ of the ureter. *Urol Ann* 2011;3:164–6.
12. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. *BJU Int* 2007;100:1030–5.
13. Shah VB, Amonkar GP, Deshpande JR, Bhalekar H, Busby JE, Brown GA, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006;67:518–23.
14. Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013;63:1059–71.

10 Tumeurs métanéphriques

Metanephric tumors

Sébastien Aubert

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut
de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU,
avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
mail : sebastien.aubert@chru-lille.fr

Résumé

Les tumeurs métanéphriques sont des tumeurs bénignes rares formant un spectre lésionnel avec une tumeur purement épithéliale (adénome métanéphrique), une tumeur purement stromale (tumeur stromale métanéphrique) et une tumeur biphase épithéliale-stromale (adénofibrome métanéphrique). Ces tumeurs sont reliées au néphroblastome sans pour autant en présenter les mêmes altérations moléculaires. La composante épithéliale ressemble à l'épithélium primitif tubulaire métanéphrique. La composante stromale est proche de celle observée dans les résidus néphrogéniques intralobaires. Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome tubulopapillaire, le néphroblastome et le néphrome mésoblastique congénital.

Mots clés : Tumeur ; Rein ; Métanéphrique ; Fibrome ; Adénofibrome

Abstract

Metanephric tumors are rare benign neoplasms represented by a spectrum including a pure epithelial tumor (metanephric adenoma), a pure stromal tumor (metanephric stromal tumor) and a biphasic epithelial-stromal tumor (metanephric adenofibroma). These tumors are thought to be related to Wilms tumor but without presenting the specific molecular alterations. The epithelial component resembles the primitive tubular metanephric epithelium. The stromal component is quite similar to the stroma of intra-lobar nephrogenic rests. Main differential diagnoses include tubulopapillary carcinoma, Wilms tumor and congenital nephroblastic nephroma.

Keywords: Kidney; Tumor; Metanephric; Fibroma; Adenofibroma

10.1 L'adénome métanéphrique

10.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

L'adénome métanéphrique est une tumeur bénigne rare touchant l'adulte et en particulier la femme d'âge moyen (sex-ratio : H/F = 1/2–6), plus rarement l'enfant. L'âge moyen est de 41 ans (de 5 à 83 ans) [1].

La plupart des tumeurs sont découvertes fortuitement. Cependant, elles peuvent se révéler par des douleurs abdominales, du flanc, une masse palpable, une hématurie, de l'hypertension, une polyglobulie, voire de la fièvre [1,2]. En imagerie, la tumeur se présente comme une masse rénale bien circonscrite hypovasculaire.

Sur le plan cytogénétique, les travaux réalisés montrent des résultats variables, vraisemblablement liés à la sensibilité de la technique employée : un caryotype normal, des anomalies du chromosome 2 ou un gain récurrent du chromosome 9 [3]. Ils ne montraient pas d'anomalie des chromosomes 7 et 17, caractéristique du carcinome papillaire, ni d'anomalie retrouvée dans le néphroblastome (+1q + 7q + 12 –11p –16q) [4,5]. Récemment, Choueri et al. ont mis en évidence une mutation du gène *BRAF* de type V600E dans 26 des 29 adénomes métanéphriques testés [6].

Son nom reflète sa ressemblance morphologique avec les caractéristiques cytoarchitecturales de la différenciation métanéphrique précoce. En outre, l'existence de similitudes morphologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales avec l'épithélium tubulaire primitif des restes néphrogéniques et du néphroblastome en maturation a fait suggérer par certains auteurs que l'adénome métanéphrique se développerait à partir de précurseurs néphrogéniques et de l'existence d'un lien histogénétique entre l'adénome métanéphrique et les restes néphrogéniques et le néphroblastome [7,8].

10.1.2 Macroscopie

L'adénome métanéphrique est une tumeur intrarénale typiquement unilatérale, bien circonscrite, dépourvue le plus souvent de capsule, mesurant 5,5 cm en moyenne (de quelques millimètres jusqu'à 20 cm). Elle est solide, parfois avec une composante kystique, de couleur jaune-ocre ou plus gris-rose. Elle peut comporter des remaniements hémorragiques ou nécrotiques surtout dans les masses volumineuses. Dans 20 % des cas, des calcifications macroscopiques sont notées. Plus rarement, la tumeur est entièrement calcifiée [1,2].

10.1.3 Microscopie

L'adénome métanéphrique se caractérise par un aspect cellulaire composé de petites cellules « bleues » primitives disposées en petits acini, en tubules étirés. Il existe régulièrement une composante papillaire avec des structures gloméruloïdes (Figures 10.1 et 10.2). Les cellules sont relativement monomorphes, avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique, un noyau rond ou plus ovoïde, parfois rainuré, à la chromatine fine et ponctué d'un petit nucléole. Les mitoses sont rarissimes. Le cytoplasme est minime (Figure 10.3). Le stroma est grêle, acellulaire, œdémateux. Plus

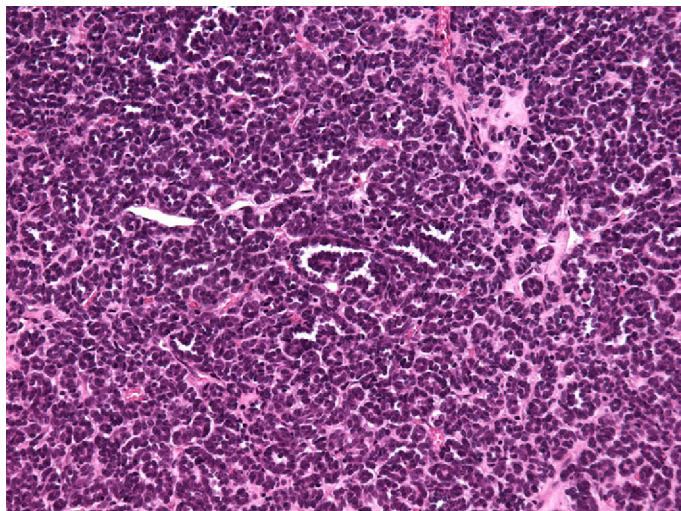


Figure 10.1 Adénome métanéphrique constitué de multiples petits tubules et acini tassés les uns contre les autres avec quelques ébauches glomérulaires au sein d'un stroma grêle.

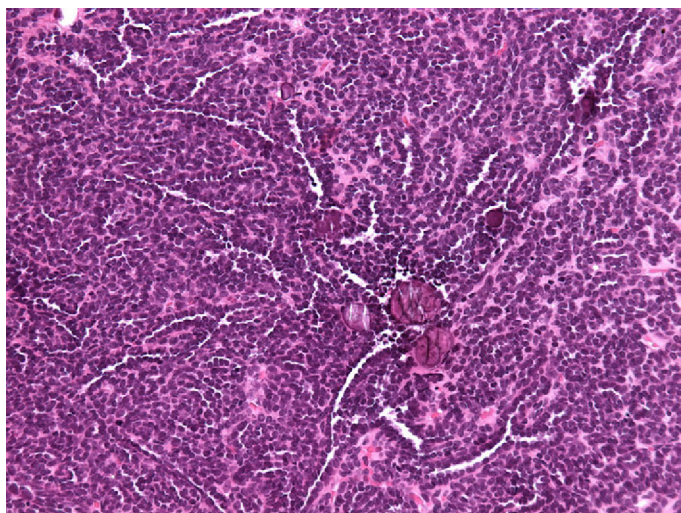


Figure 10.2 Adénome métanéphrique comportant des tubules étirés anastomotiques et des calcosphérites.

occasionnellement, la tumeur comporte des kystes ou des secteurs plus diffus, ressemblant au blastème des néphroblastomes. La tumeur peut présenter une hyalinisation du stroma, des calcifications, plus ou moins psammomateuses, de la nécrose, des hémorragies et des foyers d'ossification dystrophiques [1,2].

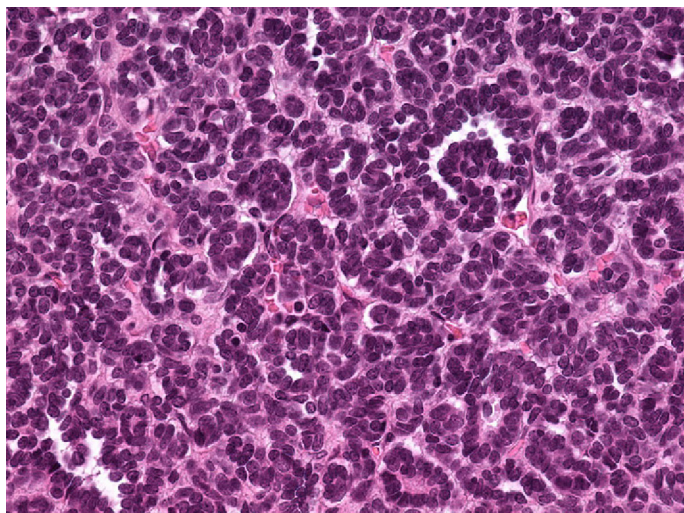


Figure 10.3 Adénome métanéphrique à fort grandissement. Cellules tumorales monomorphes, se chevauchant parfois avec un haut rapport nucléocytoplasmique. Le noyau est rond ou plus ovale parfois plicaturé, ponctué d'un petit nucléole. Absence de figure de mitose.

10.1.4 Techniques complémentaires

Les cellules tumorales présentent une immunoréactivité nucléaire diffuse pour les anticorps anti-WT1, anti-PAX-2, -PAX-8, membranaire diffuse pour l'anticorps anti-CD57 (Figure 10.4). Elles sont positives pour l'anticorps anti-CK7 au niveau des papilles et des larges tubules branchés [7,8]. Dans 10 % des cas, il existe une positivité cytoplasmique granuleuse en foyer à plus diffuse pour l'anticorps anti-racémase [9]. Les cellules tumorales sont négatives pour l'anticorps anti-CD56. Les adénomes métanéphriques sont dépourvus d'anomalies des chromosomes 7 et 17 en FISH [10]. Une récente étude en CGH *array* haute résolution ne montrait pas d'altération du nombre de copies d'ADN [11].

10.1.5 Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel est le carcinome papillaire de type 1 de forme solide et tubuleuse. Ce dernier est typiquement multifocal, muni d'une pseudocapsule fibreuse. Les noyaux sont plus atypiques, munis d'un nucléole plus proéminent au sein d'un cytoplasme plus abondant. D'un point de vue immunohistochimique, les cellules tumorales sont diffusément positives pour les anticorps anti-CK7, anti-racémase, anti-EMA et habituellement négatives pour les anticorps anti-CD57 et anti-WT1. Également, le carcinome papillaire se caractérise sur le plan cytogénétique par une trisomie 7, 17 et une perte du chromosome Y. Les rares observations rapportées d'adénome métanéphrique avec duplication des chromosomes 7 et 17 et

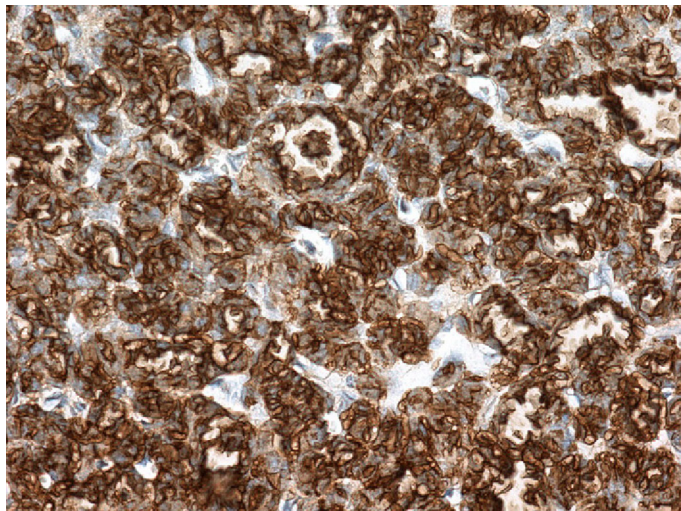


Figure 10.4 Adénome métanéphrique. Expression diffuse membranaire du CD57.

perte du Y en FISH pourraient correspondre à des artefacts méthodologiques ou à d'authentiques tumeurs papillaires [3,4,12,13].

Chez l'enfant, on éliminera des résidus néphrogéniques, un néphroblastome de forme épithéliale prédominante. Les résidus néphrogéniques ne forment pas de masse macroscopique et comportent un contingent blastémeux. Le néphroblastome est volontiers multinodulaire, encapsulé. Les cellules sont plus pléomorphes, chromatiques et mitotiques. Une composante mésenchymateuse et/ou blastémeuse peut être associée. Ce blastème est immunomarcqué par les anticorps anti-CD56 et anti-WT1 mais pas par le CD57 [8,14].

Plus rarement, le diagnostic différentiel peut se poser avec la métastase d'un carcinome, en particulier d'origine thyroïdienne. La réalisation d'une immunohistochimie avec l'anticorps anti-TTF-1 permettra de redresser le diagnostic.

10.1.6 Évolution – pronostic

Le traitement est uniquement chirurgical (néphrectomie ou énucléation). L'évolution clinique est bénigne.

10.2 L'adénofibrome métanéphrique et la tumeur stromale métanéphrique

10.2.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

L'adénofibrome métanéphrique, initialement dénommé adénofibrome néphrogénique, a été rapporté la première fois en 1992 par Hennigar et Beckwith comme une tumeur

biphasique combinant une composante épithéliale embryonnaire semblable à celle de l'adénome métanéphrique et une composante stromale fusiforme ressemblant à la variante classique du néphrome mésoblastique congénital. Une forme purement stromale a été également décrite et dénommée tumeur stromale métanéphrique [3,15–17]. Ces deux entités forment avec l'adénome métanéphrique le spectre lésionnel des tumeurs métanéphriques.

L'adénofibrome et la tumeur stromale métanéphrique sont deux tumeurs rares du rein.

Elles surviennent chez le sujet jeune, typiquement à un âge moyen de 72 mois (de 5 mois à 36 ans) pour l'adénofibrome métanéphrique et de 24 mois (de quelques jours à 15 ans) pour la tumeur stromale. De rares cas de tumeur stromale métanéphrique ont été rapportés chez l'adulte [18]. L'adénofibrome est plus fréquent chez le sujet masculin (sex-ratio : H/F = 2/1), tandis que la tumeur stromale ne présente pas de prédominance de genre [16,17].

Elles sont souvent asymptomatiques, de découverte fortuite. Une polyglobulie est possible, de même qu'une hypertension artérielle en lien avec l'hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, ou une hématurie en cas d'atteinte du sinus rénal.

D'un point de vue histogénétique, Hennigar et Beckwith ont postulé que ces tumeurs représenteraient une lésion néphroblastique hyperdifférenciée, à partir de la lente maturation d'un néphroblastome à stroma riche ou de résidus néphrogéniques interlobaires, et donc appartiendraient au même spectre lésionnel [15–17,19]. En effet d'une part, le stroma des tumeurs métanéphriques est morphologiquement proche de celui observé dans les résidus néphrogéniques intralobaires (agencement concentrique des cellules fusiformes autour des tubules rénaux, présence d'éléments hétérologues...), d'autre part, ces mêmes résidus ont été rapportés dans le parenchyme rénal à distance d'adénofibromes métanéphriques [16,17]. Par ailleurs, l'épithélium primitif, comparable à celui d'un adénome métanéphrique, est parfois proliférant proche de celui d'un néphroblastome à prédominance épithéliale [17].

10.2.2 Macroscopie

L'adénome métanéphrique et la tumeur stromale sont centrés sur la médullaire rénale et font parfois saillie dans les cavités calicielles. L'adénofibrome métanéphrique mesure de 1,8 à 11 cm (3,85 cm en moyenne) et la tumeur stromale métanéphrique de 3 à 10 cm (5,3 cm en moyenne). Ils sont bien circonscrits, dépourvus de capsule, partiellement kystiques, lobulés et de couleur ocre. Les hémorragies sont rares et la nécrose est essentiellement rapportée dans les adénofibromes [16,17].

10.2.3 Microscopie

L'adénofibrome et la tumeur stromale sont dépourvus de capsule et englobent volontiers des glomérules et tubules rénaux isolés en périphérie. Ils peuvent s'étendre au sinus rénal, à la graisse périrénale. L'adénofibrome métanéphrique est une tumeur

mixte comportant une proportion très variable de composante épithéliale et de stroma avec des extrêmes ressemblant à l'adénome métanéphrique et à la tumeur stromale métanéphrique. Le diagnostic de tumeur stromale métanéphrique nécessite donc un large échantillonnage de la tumeur pour éliminer un éventuel contingent épithélial focal. La composante stromale est qualitativement comparable dans ces deux entités. Elle est plus ou moins cellulaire, constituée de cellules fusiformes ou plus stellaires au noyau effilé, chromatique au sein d'un cytoplasme grêle aux limites mal définies. Ces cellules forment des enroulements en bulbes d'oignon autour de tubules englobés ou de vaisseaux. Des remaniements myxoïdes sont classiques. Cependant, le stroma est typiquement moins myxoïde et plus cellulaire en périphérie des structures englobées, donnant un aspect vaguement nodulaire à la tumeur à faible grandissement. Les mitoses sont rares, surtout repérées dans les secteurs cellulaires. Le stroma induit une angiodyplasie des artérioles englobées, avec une transformation épithélioïde des cellules musculaires lisses. Des secteurs de différenciation hétérologue sont fréquemment observés sous la forme de tissu glial, cartilagineux ou adipeux. Ce tissu glial s'organise typiquement au contact des structures épithéliales pour former des complexes glio-épithéliaux. Une possible hyperplasie de cellules juxtaglomérulaires au sein des glomérules englobés est rapportée uniquement dans la tumeur stromale métanéphrique [16].

La composante épithéliale de l'adénofibrome apparaît typiquement sous la forme de nodules séparés du reste du parenchyme rénal par la composante stromale.

On décrit ainsi 4 types :

– une forme comparable à un adénome métanéphrique :

- (i) soit le plus fréquemment sous forme inactive avec des cellules aux noyaux chromatiques et peu ou pas de mitose ;
- (ii) soit parfois plus mitotique (> 5/20 champs à fort grandissement) avec des cellules aux noyaux vésiculeux.

– une forme composite combinant des secteurs d'adénome métanéphrique à :

- (iii) soit des secteurs nodulaires de néphroblastome à prédominance épithéliale dépourvu de blastème ;
- (iv) soit à des foyers de carcinome tubulopapillaire.

Dans cette dernière forme, la composante carcinomateuse, ressemblant le plus souvent à un carcinome papillaire de type 2, peut être plurifocale dans le rein. Ainsi, la découverte d'un carcinome papillaire chez un sujet jeune doit faire suggérer la possibilité de son développement à partir d'un adénofibrome métanéphrique [17].

Une tumeur stromale métanéphrique peut englober des glomérules et des tubules du rein natif, typiquement en périphérie tumorale. Néanmoins, ces structures épithéliales peuvent s'observer plus profondément dans la tumeur rendant difficile la distinction, toute relative, avec un adénofibrome, ces deux entités constituant un continuum lésionnel [16]. Ces structures épithéliales peuvent se kystiser, rendant compte du caractère macroscopiquement kystique, ou prendre un aspect hyperplasique. Le stroma peut également faire saillie dans les structures épithéliales comme dans le fibroadénome mammaire [16,20].

10.2.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, les cellules stromales sont positives pour les anticorps anti-CD34 et anti-vimentine, mais négatives pour les anticorps anti-cytokératines, anti-actine muscle lisse et anti-desmine. La composante hétérologue gliale est positive pour les anticorps anti-GFAP et anti-protéine S100. Les cellules épithéliales immatures sont marquées par l'anticorps anti-cytokératine 7 essentiellement au niveau des papilles et des tubules bien formés et toujours négatives pour l'anticorps anti-EMA tandis que la composante carcinomateuse papillaire est intensément positive pour les anticorps anti-cytokératine 7, anti-EMA et également anti-racémase [17]. Une observation chez une femme adulte d'une tumeur stromale métanéphrique rapportait une positivité des cellules stromales pour les récepteurs hormonaux [18].

10.2.5 Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel est le néphrome mésoblastique congénital de forme classique avec la tumeur stromale métanéphrique. Le néphrome mésoblastique, plus fréquent, est typiquement plus infiltrant, englobant de larges secteurs de parenchyme rénal. Il ne comporte pas d'angiodysplasie, d'agencement concentrique péri-tubulaire ou périvasculaire ni d'hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. De plus, le stroma du néphrome mésoblastique congénital est immunomarcué par les anticorps anti-actine muscle lisse et anti-desmine et négatif pour l'anticorps anti-CD34. On écartera également un sarcome à cellules claires du rein qui dans une forme très cellulaire à cellules fusiformes peut présenter des aspects morphologiques proches de la tumeur stromale métanéphrique. Ce diagnostic sera éliminé par la recherche des caractéristiques morphologiques typiques, dont une composante hétérologue, et d'une immunopositivité pour le CD34 des cellules stromales de la tumeur stromale métanéphrique, et l'absence de vascularisation en fins vaisseaux branchés observée dans le sarcome à cellules claires [16,21].

On peut éventuellement discuter une tumeur rénale mixte épithéliale et stromale essentiellement devant une tumeur stromale métanéphrique comportant des structures épithéliales kystisées. Cependant, cette tumeur touche essentiellement les femmes d'âge moyen et plus âgées et se caractérise par un stroma typiquement de type ovarien renfermant des structures épithéliales kystiques branchées [20].

10.2.6 Évolution – pronostic

Le traitement est chirurgical. Le pronostic de ces deux entités est comparable quelle que soit la composante épithéliale observée. Les formes avec composante carcinomateuse papillaire peuvent présenter des métastases ganglionnaires lymphatiques régionales. Aucune récurrence n'a été rapportée [16,17].

10.3 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

	Adénome métanéphrique (AM)	Adénofibrome métanéphrique	Tumeur stromale métanéphrique (TSM)
Terrain	Prédominance féminine Âge moyen 41 ans (5–83 ans)	Enfant Âge moyen 72 mois (5 mois–36 ans)	Enfant Âge moyen 2 ans (quelques jours–15 ans)
Microscopie	Prolifération dense Petites cellules bleues, disposées en petits acini avec ébauches glomérulaires et papilles Mitoses rares Stroma pauvre	Contingent épithélial de type : – AM – AM mitotique – Néphroblastome à prédominance épithéliale – Carcinome papillaire Contingent stromal identique à la TSM excepté absence d'hyperplasie juxtaglomérulaire	Vaguement nodulaire Enroulement en bulbe d'oignon autour vaisseaux, tubules englobés Angiodysplasie artériolaire Hyperplasie juxtaglomérulaire Éléments hétérologues possibles
Immunohistochimie	Cellules épithéliales : CD57 + , WT1 + , racémase + , PAX-8 + , CK7 + focal (papilles)	Cellules épithéliales identiques à l'AM Cellules stromales identiques à la TSM	Cellules stromales : CD34 + , S100 ± , desmine–, cytokératines–
Principaux diagnostics différentiels	Carcinome papillaire solide Néphroblastome à prédominance épithéliale	Néphroblastome	Néphrome mésoblastique congénital Sarcome à cellules claires
Évolution	Bénin	Bénin	Bénin

Références

1. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma: clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1101–14.
2. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:41–53.
3. Argani P. Metanephric neoplasms : the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum ? *Clin Lab Med* 2005;25(2):379–92.

4. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, et al. Metanephric adenoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y that are typical of papillary renal cell carcinoma and papillary adenoma. *Mod Pathol* 2003;16:1060–3.
5. Pan CC, Epstein JI. Detection of chromosome copy number alterations in metanephric adenomas by array comparative genomic hybridization. *Mod Pathol* 2010;23:1634–40.
6. Choueiri TK, Cheville J, Palescandolo E, et al. BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol* 2012;62:917–22.
7. Jones EC, Pins M, Dickersin GR, et al. Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:615–26.
8. Muir TE, Cheville JC, Lager DJ. Metanephric adenoma nephrogenic rests. Wilms' tumor: a histologic immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1290–6.
9. Olgac S, Hutchinson B, Tickoo SK, et al. Alaphamethylacyl-CoA racemase as a marker in the differential diagnosis of metanephric adenoma. *Mod Pathol* 2006;19:218–24.
10. Renshaw AA, Maurici D, Fletcher JA. Cytologic and fluorescence in situ hybridisation (FISH) examination of metanephric adenoma. *Diagn Cytopathol* 1997;16:107–11.
11. Szponar A, Yussen MV, Kovacs G. High-resolution array CGH of metanephric adenomas : lack of DNA copy number changes. *Histopathology* 2010;56:212–6.
12. Brown JA, Anderl KL, Borell TJ, Qian J, Bostwick DG, Jenkins RB. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:370–4.
13. Mantoan Padilha M, Billis A, Allende D, Zhou M, Magi-Galluzzi C. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Topathology* 2013;62(6):941–53.
14. Satoh F, Tsutsumi Y, Yokoyama S, et al. Comparative immunohistochemical analysis of developing kidneys, nephroblastomas and related tumors: considerations on their histogenesis. *Pathol Int* 2000;50:458–71.
15. Hennigar RA, Beckwith JB. Nephrogenic adenofibroma. A novel kidney tumor of young people. *Am J Surg Pathol* 1992;16:325–34.
16. Argani P, Beckwith JB. Metanephric stromal tumor: report of 31 cases of a distinctive pediatric renal neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000;24:917–26.
17. Arroyo MR, Green DM, Perlman EJ, Beckwith JB, Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions: clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2001;25(4):433–44.
18. Chaudhri AA, Lee L, Das K. Cellular metanephric stromal tumor in a postmenopausal woman: a case report with review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2013;21(2):153–60.
19. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med* 2005;25:379–92.
20. Kacar A, Azili MN, Cihan BS, Demir HA, Tiryaki HT, Argani P. Metanephric stromal tumor: a challenging diagnostic entity in children. *J Pediatr Surg* 2011;46(12):e7–e10.
21. Argani P, Perlman EJ, Breslow N, et al. Clear cell sarcoma of kidney (CCSK): a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000;24:4–18.

11 Tumeurs mixtes épithéliales et stromales

Mixed epithelial and stromal tumors

Sébastien Aubert

Professeur des universités-praticien hospitalier, centre de biologie pathologique, centre de biologie-pathologie, institut de pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
mail : sebastien.aubert@chru-lille.fr

Résumé

Les tumeurs mixtes épithéliales et stromales sont des tumeurs rares qui comprennent le néphrome kystique de l'adulte et la tumeur stromale mixte épithéliale et stromale. Leur appartenance à un même spectre lésionnel reste débattue. Elles présentent des caractéristiques cliniques, morphologiques et immunohistochimiques communes. Ce sont en effet des tumeurs de la femme d'âge moyen à plus âgée, centrales, kystiques multiloculaires avec des septa qui restent fins dans le néphrome kystique tandis qu'il existe une composante solide dans la tumeur rénale mixte épithéliale et stromale. Typiquement, les kystes sont bordés de cellules aplaties ou plus cubiques en « clou de tapissier » et les cloisons rappellent le stroma de type ovarien exprimant les récepteurs hormonaux. Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome kystique multiloculaire, le carcinome tubulokystique, le néphrome kystique de l'enfant, le néphroblastome kystique partiellement différencié, l'adénome métanéphrique, le synoviosarcome. Ce sont des tumeurs bénignes mais des formes transformées sur le versant carcinomateux ou sarcomateux ont été décrites.

Mots clés : Tumeur ; Rein ; Épithéliale ; Stromale ; Néphrome ; Kystique

Abstract

Renal mixed epithelial and stromal tumors are rare kidney neoplasms encompassing adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor. Their belonging to the same spectrum is still debated. These tumors present quite similar clinical, morphological and immunohistochemical characteristics. Indeed, they commonly occur in middle-aged to old women, presenting as a central cystic multilocular tumor with thin septa in cystic nephroma while a more solid component typifies mixed epithelial and stromal tumor. Typically, cysts are covered by flat to cuboidal "hobnail" epithelium and septa are made of ovarian-like stroma positive for hormonal receptors. Main differential diagnoses include multilocular cystic clear cell carcinoma, tubulocystic carcinoma, congenital

cystic nephroma, partially differentiated nephroblastoma, metanephric adenofibroma and synovial sarcoma. These tumors have a benign behavior, although malignant transformation, either carcinomatous or sarcomatous, has been reported.

Keywords: Epithelial; Stromal; Mixed; Kidney; Tumor; Cystic nephroma

11.1 Le néphrome kystique de l'adulte

11.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Le néphrome kystique de l'adulte est une tumeur rénale bénigne dont les critères diagnostiques ont été définis par Eble et Bonsib [1] et qui est sans lien histogénétique avec le néphrome kystique de l'enfant ou néphroblastome kystique partiellement différencié.

Le néphrome kystique de l'adulte touche majoritairement la femme (sex-ratio : H/F = 1/8), le plus souvent après 30 ans, en péri-ménopause (53 ans en moyenne ; de 22 à 78 ans) [2–4]. Le néphrome kystique peut être associé à une autre tumeur rénale telle qu'un angiomyolipome [5]. Il est unilatéral, solitaire, multiloculaire, constitué de kystes épithéliaux sans continuité avec les cavités pyélocalicielles. De rares cas bilatéraux ont été rapportés.

Le mode de découverte est fortuit, plus rarement à l'occasion de douleurs abdominales ou d'une hématurie [2,4,6]. À l'imagerie, le néphrome kystique est une tumeur kystique multiloculaire sans nodule solide expansif dans les septa ou la paroi tumorale dont l'aspect peut être indiscernable d'un carcinome à cellules claires kystique.

Le néphrome kystique et la tumeur mixte épithéliale et stromale sont des tumeurs bénignes qui présentent des caractéristiques cliniques (essentiellement des femmes en péri-ménopause et plus âgées) et morphologiques communes (présence d'un contingent stromal, typiquement ovarien, et de kystes dépourvus d'atypie) ainsi que des profils d'expression génique proches suggérant leur appartenance à un même spectre lésionnel [2–4,6–8]. Turbiner et al. proposaient de regrouper au sein d'un même spectre lésionnel sous le terme de tumeur rénale épithéliale et stromale, soit REST (*renal epithelial and stromal tumor*) [4]. Cependant, cette hypothèse est débattue par d'autres auteurs [9].

11.1.2 Macroscopie

Le néphrome kystique est une tumeur solitaire, très rarement bilatérale, bien circonscrite, encapsulée, entièrement kystique et pluriloculaire. Il est dépourvu de secteur solide ou de nodule expansif intraseptal. Arbitrairement, l'épaisseur des septa ne doit pas dépasser 5 mm. Les kystes contiennent un matériel clair séreux plus rarement hémorragique voire purulent. Le néphrome kystique se localise à proximité du sinus rénal et peut faire hernie dans les cavités pyélocalicielles mais également s'étendre au cortex. Ces deux tumeurs mesurent en moyenne 6,7 cm de grand axe (de 1,7 à 14 cm) [3,4].

11.1.3 Microscopie

Le néphrome kystique est séparé du parenchyme adjacent par une pseudocapsule fibreuse épaisse. Les cavités kystiques sont de taille très variable (Figure 11.1). Elles

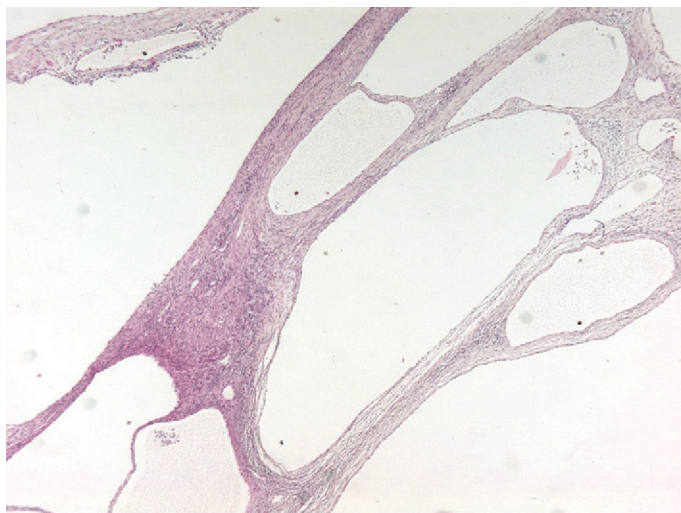


Figure 11.1 Néphrome kystique où prédominent de larges kystes dont les septa sont fins ou un peu plus élargis mais restent dépourvus de nodule expansif (< 5 mm).

sont bordées d'une assise de cellules aplaties, cubiques ou parfois en clou de tapissier, au cytoplasme éosinophile parfois clair (Figure 11.2). Cet épithélium n'est jamais clair ni de type urothélial [3]. Les mitoses sont rarissimes. Les kystes sont parfois dénudés (Figure 11.3). Le contenu des kystes est éosinophile, pouvant donner un aspect pseudothyroïdien dans les kystes plus petits. Les septa sont fins (< 5 mm),

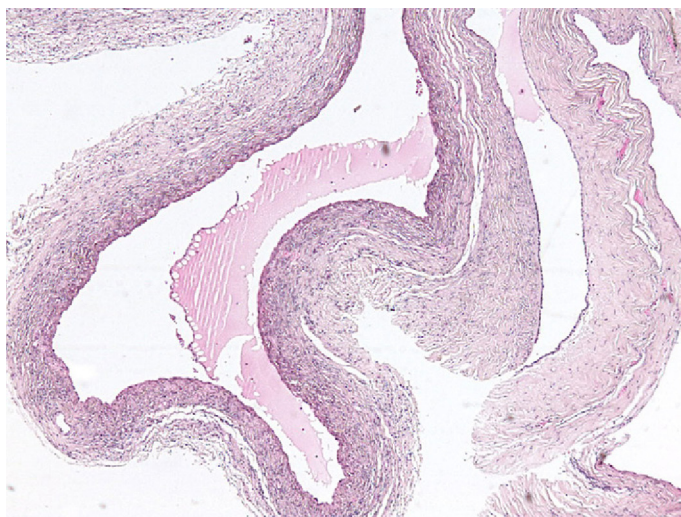


Figure 11.2 Néphrome kystique. Les cavités sont tapissées d'un épithélium aplati, sans atypie. Les septa sont cellulaires de type stroma ovarien ou plus fibreux.

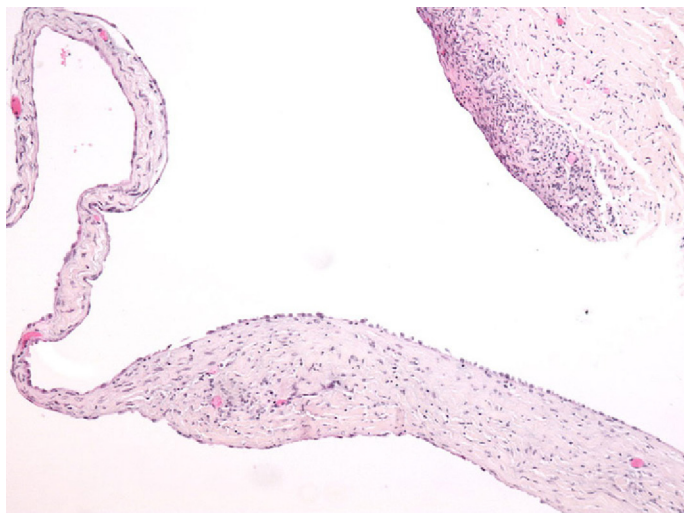


Figure 11.3 Néphrome kystique. Kyste totalement dénudé et septa fibreux paucicellulaires.

dépourvus de nodule expansif et comprennent un tissu conjonctif fibreux, hyalin ou plus myxoïde, parfois cellulaire de type ovarien. Il est dépourvu d'îlots de cellules claires, de blastème ou d'élément immature. Parfois, du muscle lisse est visible mais pas de muscle squelettique ni de cartilage [3,4]. La vascularisation peut parfois être proéminente. Il peut comporter des tubules microkystiques sans atypie. Des calcifications des cellules inflammatoires sont possibles, plus rarement des hémorragies ou de la nécrose et peuvent survenir quand la tumeur fait saillie dans les cavités pyélocalicielles [2–4,10]. Des plages hyalines ressemblant à des corps blancs ovariens ont été décrites dans les septa [10] de même que des dépôts de collagène denses, éosinophiles comme dans la tumeur fibreuse solitaire [4]. Il n'est pas mis en évidence de restes néphrogéniques dans le rein à distance.

11.1.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, l'épithélium est marqué par les anticorps anti-cytokératines (cytokératines AE1-AE3, 7, 19 et 34BE12), anti-EMA et anti-PAX-2 et anti-PAX-8 [2–4,11]. Les cellules stromales expriment la vimentine, le CD10, l'actine muscle lisse, la caldesmone, la desmine ainsi que les récepteurs des estrogènes et de la progestérone. Le marquage par l'anticorps anti-CD10 prédomine sur les cellules au contact des kystes. Les récepteurs hormonaux sont essentiellement exprimés dans le stroma de type ovarien, avec une prédominance pour les récepteurs de la progestérone [4]. Ils sont absents du parenchyme rénal normal. Les cellules stromales lutéinisées, isolées ou en amas, sont positives pour les anticorps anti-inhibine alpha et anti-calrétinine, mais négatives pour l'anticorps anti-CD10 [4]. Elles sont négatives pour les anticorps anti-WT1, anti-CD99, c-kit, anti-S100, anti-HMB45 et anti-Melan A [2,8].

11.1 5 *Diagnostics différentiels*

Le diagnostic différentiel inclut le carcinome à cellules claires kystique multiloculaire, le carcinome tubulokystique et le néphroblastome kystique partiellement différencié en cas de néphrome kystique. Le carcinome à cellules claires kystique multiloculaire peut avoir la même présentation en imagerie et macroscopique. Au microscope, il se distingue par la présence de cellules carcinomateuses claires tapissant les kystes ou formant des nids, des îlots dans les septa qui sont hypocellulaires, sans aspect de stroma ovarien [1]. Ces cellules carcinomateuses présentent le même immunoprofil que dans les carcinomes à cellules claires et sont négatives pour les récepteurs hormonaux. En FISH, une *loss of heterozygosity* (LOH) de VHL peut être mise en évidence [12]. On éliminera un carcinome tubulokystique dont les tubules et kystes sont bordés de cellules plus éosinophiles et plus atypiques avec un stroma habituellement plus fibreux et desmoplasique [13]. Le néphroblastome kystique partiellement différencié est une forme différenciée du néphroblastome qui se distingue par sa survenue essentiellement chez l'enfant de moins de deux ans. Il est bien limité par une pseudocapsule. Les kystes sont délimités par des septa renfermant des éléments néphroblastémateux (blastème, mésenchyme immature, cellules épithéliales primitives) au moins en foyers et éventuellement des éléments hétérologues (muscle, cartilage, graisse). Le néphrome kystique survenant chez l'enfant est considéré comme un néphroblastome kystique partiellement différencié même en dépit de l'absence de blastème ou d'éléments immatures dans les septa [1]. Le néphrome kystique présente des caractéristiques communes épidémiologiques, morphologiques et immunohistochimiques avec la tumeur mixte épithéliale et stromale rendant la distinction parfois très difficile. Néanmoins, la tumeur mixte épithéliale et stromale est d'aspect plus complexe, avec un ratio stroma/kyste plus important (cf. chapitre tumeur mixte épithéliale et stromale).

11.1.6 *Évolution – pronostic*

C'est une lésion bénigne avec une évolution favorable après excision chirurgicale [4]. D'exceptionnelles récidives ont été rapportées vraisemblablement liées à une chirurgie incomplète. Néanmoins, quelques cas de transformation maligne sarcomateuse (indifférenciée, léiomyosarcomateuse, rhabdomyosarcomateuse, chondrosarcomateuse) ou carcinomateuse (à cellules claires, sarcomatoïde) de néphrome kystique, avec parfois une évolution fatale, ont été rapportés [1,7,14].

11.2 La tumeur mixte épithéliale et stromale

11.2.1 *Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse*

C'est une tumeur biphasique, solide et kystique, initialement décrite au début des années 1990, sous le nom d'hamartome kystique du pelvis rénal. Cette tumeur doit son appellation actuelle à Michal et Syrucek [15]. Elle correspond encore au néphrome mésoblastique de l'adulte, à l'hamartome léiomyomateux rénal ou encore à la tumeur

kystique biphasique. Elle est différente du néphrome mésoblastique congénital dont, entre autres, elle se distingue par l'absence du gène de fusion *ETV6-NTK3* spécifique du néphrome mésoblastique congénital [16].

La tumeur mixte épithéliale et stromale s'observe quasi exclusivement chez la femme avec un sex-ratio H/F de 1/10. L'âge moyen est de 56 ans avec des extrêmes de 26 et 84 ans [17]. Le mode de découverte est fortuit ou parfois à l'occasion de douleurs abdominales, d'une hématurie, d'infections urinaires répétées [4,18]. À l'imagerie, la tumeur mixte épithéliale et stromale peut apparaître solide, kystique ou mixte en fonction de l'abondance d'un contingent par rapport à l'autre.

La tumeur mixte épithéliale et stromale partage des caractéristiques cliniques et morphologiques avec le néphrome kystique de l'adulte, ce qui a conduit plusieurs auteurs à les considérer comme appartenant à un même spectre lésionnel [2-4,7-9]. L'histogenèse est inconnue. Toutefois, la prépondérance féminine, la survenue en péri-ménopause, période de déséquilibre hormonal avec l'observation fréquente d'une imprégnation estrogénique au long cours (traitement estrogénique substitutif, obésité...) chez ces femmes ou d'un traitement anti-androgénique chez les rares hommes atteints ont fait suggérer un mécanisme hormonal ou tout du moins l'implication d'une stimulation hormonale dans la pathogenèse de ces tumeurs [2,18]. Par ailleurs, alors qu'initialement certains auteurs pensaient que la composante épithéliale de la tumeur mixte épithéliale et stromale correspondait à des tubules rénaux englobés dans le stroma tumoral [18,19], une récente étude démontrait par une technique HUMARA que les deux composantes, épithéliale et stromale, étaient clonalement liées dans 12 des 19 tumeurs testées [20]. Ainsi, ces tumeurs pourraient dériver d'une même cellule progénitrice qui aurait la double capacité de se différencier en cellule épithéliale et cellule stromale. Michal et al. ont proposé que la tumeur mixte épithéliale et stromale représenterait la contrepartie rénale des tumeurs mixtes épithéliales et rénales pancréaticobiliaires en raison de leur ressemblance clinique, morphologique et immunohistochimique [15].

11.2.2 Macroscopie

La tumeur mixte épithéliale et stromale est une tumeur essentiellement solitaire, bien circonscrite, de développement central, arrivant au contact des cavités pyélocalicelles, qu'elle peut comprimer, du hile, plus rarement étendue au cortex en particulier pour les tumeurs volumineuses. Certaines tumeurs se développent aux dépens du pelvis rénal [4,17,18]. Elle peut apparaître majoritairement kystique ou à l'inverse solide [2,17]. Les kystes mesurent de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elle est ferme, de couleur blanc, jaune à plus brune avec parfois un aspect fasciculé proche du léiomyome [9]. La taille moyenne est de 6,7 cm (1 à 14 cm) [17]. De rares tumeurs bilatérales ont été rapportées [3].

11.2.3 Microscopie

C'est une tumeur le plus souvent délimitée, dépourvue de capsule. Bien que partageant des caractéristiques morphologiques avec le néphrome kystique de l'adulte, la

tumeur mixte épithéliale et stromale s'en distingue par un aspect plus hétérogène, plus complexe, associant des secteurs solides (absent dans le néphrome kystique), microkystique et macrokystiques ainsi que des tubules et des glandes (Figure 11.4). Le stroma est hétérogène avec des zones paucicellulaires fibreuses, hyalinisées ou myxoïdes, et des zones plus cellulaires mimant le stroma ovarien, mais pouvant également prendre un aspect léiomyomateux ou ressembler au stroma des tumeurs phyllodes du sein (Figure 11.5). Du tissu adipeux est possible [2,9,17]. Les cellules fusiformes sont dépourvues d'atypie et parfois lutéinisées dans les secteurs de type stroma ovarien. Ce stroma est richement vascularisé par des vaisseaux à la paroi épaisse. Il renferme des kystes de taille variée, majoritairement plus petits que dans le néphrome kystique, ainsi que des tubules et des glandes. Leur lumière peut être remplie d'un matériel éosinophile pouvant donner un aspect pseudothyroïdien ou plus basophile [4]. Ce sont également des fentes épithéliales anguleuses, irrégulières, plus ou moins ramifiées, avec des projections papillaires ou plus renflées rappelant la tumeur phyllode du sein. Les petits tubules peuvent être tassés les uns contre les autres et entourés d'un stroma dense donnant un aspect vaguement lobulaire [17]. Les structures épithéliales sont revêtues d'une assise de cellules aplaties, cubiques ou plus hautes, claires, spumeuses, vacuolisées, éosinophiles ou plus amphophiles et dépourvues d'atypie marquée. Les mitoses sont rarissimes. Occasionnellement, l'épithélium correspond à un urothélium, surtout en cas de saillie dans les cavités pyélocalicielles (Figure 11.6). Plus rarement, une différenciation intestinale, endométrioïde, à cellules claires, tubaire ou cervicale, a été rapportée [17,21,22]. Des hémorragies, des calcifications, voire des foyers d'ossification ainsi que des plages hyalines cicatricielles rappelant les corps blancs ovariens sont parfois observés [4,17,18]. Les remaniements peuvent être marqués. Ainsi, Montironi et al. rapportaient une

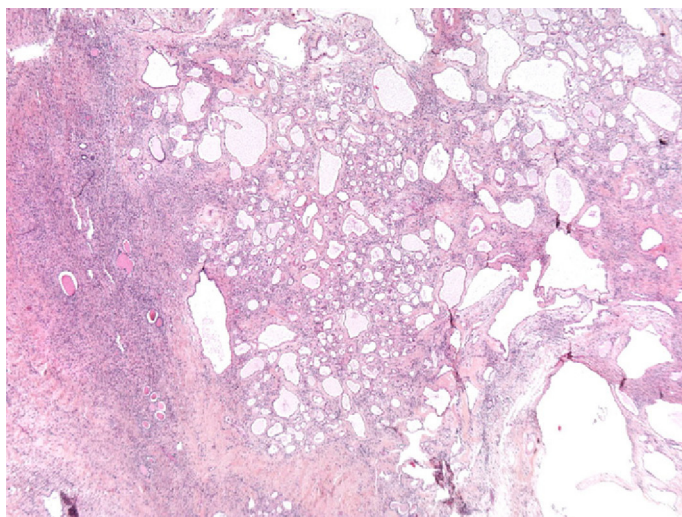


Figure 11.4 Tumeur mixte épithéliale et stromale. Kystes de taille variable au sein d'un stroma plus ou moins cellulaire. Présence de quelques tubules.

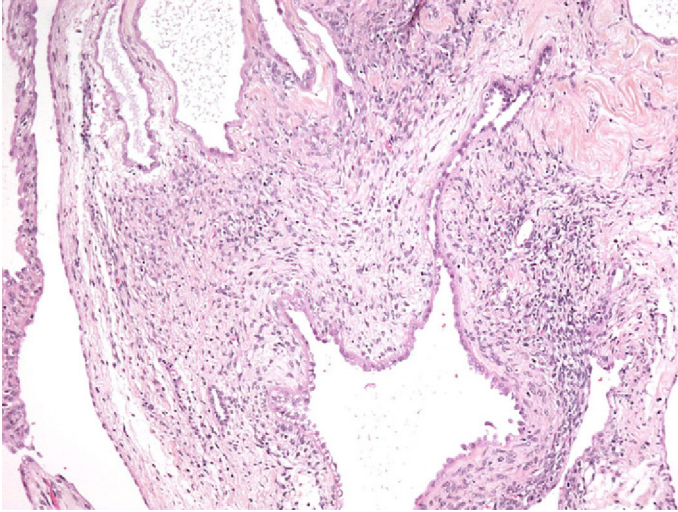


Figure 11.5 Tumeur mixte épithéliale et stromale. Kystes tapissés d'un épithélium endométrifome, en clou de tapissier ou plus clair. Le stroma est tantôt cellulaire ressemblant au stroma ovarien ou lâche, plus fibreux avec des dépôts hyalins.

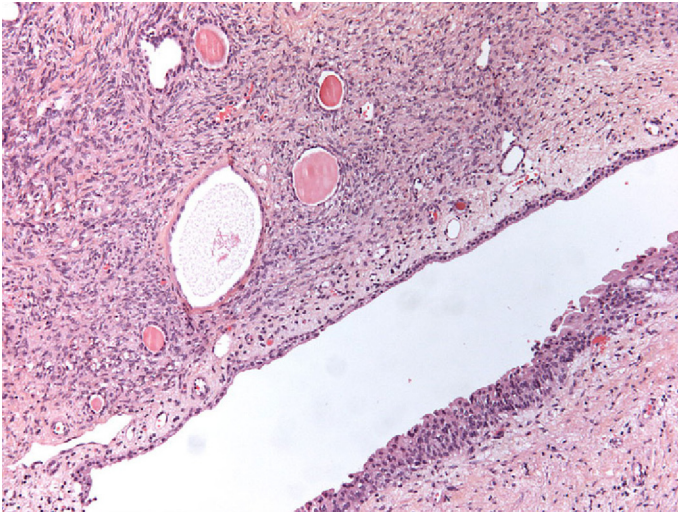


Figure 11.6 Tumeur mixte épithéliale et stromale. Kyste en partie tapissé d'un épithélium de type urothélium.

observation d'une tumeur mixte présentant un stroma densément collagénisé, ponctué de calcifications avec quelques secteurs myxoides et adipeux. Le stroma d'aspect ovarien était rare. Certains kystes étaient dénudés alors que d'autres bordés d'une assise de cellules vacuolisées [8].

11.2.4 Techniques complémentaires

Le profil immunohistochimique des composantes épithéliale et stromale est comparable à celui du néphrome kystique de l'adulte (cf. paragraphe néphrome kystique). Toutefois, les récepteurs hormonaux sont plus exprimés que dans le néphrome kystique [4] (Figure 11.7).

11.2.5 Diagnostics différentiels

En cas de tumeur mixte épithéliale et stromale à prédominance kystique, la distinction avec un néphrome kystique peut être très difficile, les deux entités présentant des caractéristiques démographiques, morphologiques et immunohistochimiques communes [4]. Cependant, le néphrome kystique présente un stroma plus grêle, fibreux sous la forme de fins septa (< 5 mm), sans nodule expansif. En cas de tumeur mixte épithéliale et stromale à prédominance kystique, on éliminera également un carcinome à cellules claires kystique multiloculaire, un carcinome tubulokystique, un néphroblastome kystique partiellement différencié (cf. paragraphe néphrome kystique).

On éliminera un adénofibrome métanéphrique qui se distingue d'une tumeur mixte épithéliale et stromale de forme solide par une composante épithéliale en petits acini tassés les uns contre les autres et bordés de cellules épithéliales immatures au sein d'un stroma négatif pour les récepteurs hormonaux.

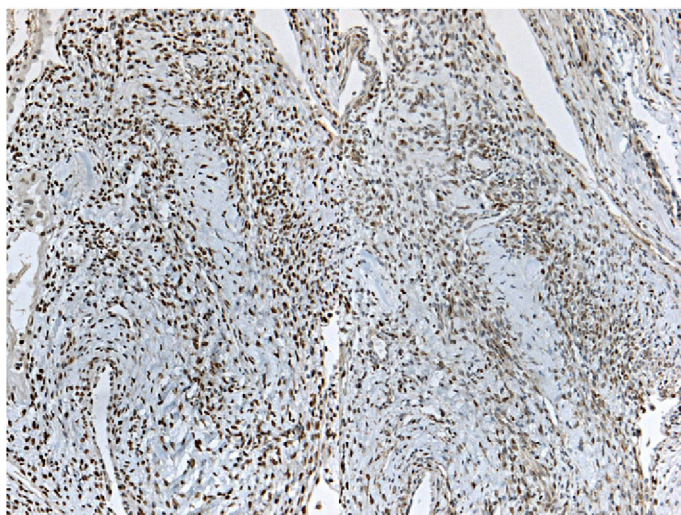


Figure 11.7 Tumeur mixte épithéliale et stromale. Positivité immunohistochimique des cellules stromales pour l'anticorps dirigé contre les récepteurs des estrogènes (à gauche) et de progestérone (à droite).

L'angiomyolipome avec kystes épithéliaux, de description récente, peut poser des difficultés diagnostiques. Il se caractérise par des kystes épithéliaux bordés de cellules cubiques ou plus en clous de tapissier avec au contact un stroma de type müllérien, inflammatoire, et plus en périphérie un stroma à prédominance musculaire lisse avec des vaisseaux dystrophiques. En immunohistochimie, le stroma de type müllérien est marqué par le CD10 et les récepteurs hormonaux tandis que, plus en périphérie, il est positif pour les marqueurs musculaires lisses. En outre, les cellules stromales sont positives pour les anticorps anti-HMB45 et anti-Melan A, absents dans le néphrome kystique et la tumeur mixte épithéliale et stromale. Les cellules épithéliales sont négatives pour les anticorps anti-HMB45, anti-Melan, anti-CD10 et anti-récepteurs des estrogènes et de la progestérone [23].

La tumeur mixte épithéliale et stromale diffère du néphrome mésoblastique congénital qui est plus solide, englobant de rares tubules rénaux, mais plus infiltrant en périphérie. Il est négatif pour les récepteurs hormonaux. La tumeur mixte épithéliale et stromale est dépourvue des caractéristiques moléculaires du néphrome mésoblastique congénital [1,16].

On éliminera également l'éventualité d'un sarcome primitif rénal englobant les structures rénales natives et en particulier celle d'un synoviosarcome. En effet, ce sarcome est fréquemment kystique avec, au microscope, des kystes bordés de cellules éosinophiles volontiers en clous de tapissier, qui correspondent en fait à des tubules rénaux natifs dystrophiques englobés. Au contact, la composante stromale est cellulaire, fusiforme, mitotique, disposée en courts faisceaux entrelacés ou en plages alternant avec des secteurs plus lâches, myxoïdes ou hémangiopéricytaires. Cependant, la condensation sous-épithéliale, la négativité des cellules fusiformes pour les récepteurs hormonaux et surtout la mise en évidence des transcrits de fusion spécifiques du synoviosarcome redresseront le diagnostic. Certains cas rapportés de transformation sarcomateuse de tumeur mixte épithéliale et stromale pourraient en fait correspondre à des synoviosarcomes [7,24].

11.2.6 Évolution – pronostic

Comme le néphrome kystique, c'est une lésion bénigne avec une évolution favorable après excision chirurgicale [4]. D'exceptionnelles récides ont été rapportées vraisemblablement liées à une chirurgie incomplète. Néanmoins, quelques cas de transformation maligne sarcomateuse (indifférenciée, léiomyosarcomateuse, rhabdomyosarcomateuse, chondrosarcomateuse) ou carcinomateuse (à cellules claires, sarcomatoïde) de tumeur mixte épithéliale et stromale, avec parfois une évolution fatale, ont été rapportés [14,25]. Une forme maligne avec des aspects rhabdoïdes a été rapportée [25]. Dans les formes malignes, l'expression des récepteurs à la progestérone est rapportée comme focale tandis que celle des récepteurs aux estrogènes est perdue [25,26].

11.3 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

	Néphrome kystique de l'adulte	Tumeur rénale mixte épithéliale et stromale
Terrain	Prédominance féminine Âge moyen 53 ans (22–78 ans)	Quasi exclusivement chez la femme Âge moyen 56 ans (56–84 ans)
Morphologie	Tumeur kystique multiloculaire bien circonscrite. Kystes avec fins septa (< 5 mm) bordés d'un épithélium endothéliforme ou en « clou de tapissier » sans atypie. Septa constitués d'un stroma de type ovarien, hyalinisé	Tumeur plus solide que kystique, bien circonscrite Kystes bordés d'un épithélium aplati ou plus cubique en « clou de tapissier », müllérien sans atypie Stroma de type ovarien, hyalinisé parfois lutéinisé
Immunohistochimie	Cellules épithéliales : cytokératines+, PAX-8+ Cellules stromales : CD10±, desmine+, inhibine alpha±, calrétinine+, récepteurs hormonaux+, WT1–, HMB45–	Cellules épithéliales : cytokératines+, PAX-8+ Cellules stromales : CD10±, desmine+, inhibine alpha±, calrétinine+, récepteurs hormonaux plus diffusément+, WT1–, HMB45–
Principaux diagnostics différentiels	Carcinome à cellules claires kystique multiloculaire Tumeur rénale mixte épithéliale et stromale Carcinome tubulokystique Néphrome kystique congénital Néphroblastome kystique partiellement différencié	Néphroblastome kystique partiellement différencié Adénofibrome métanéphrique Néphrome mésoblastique congénital Angiolyolipome avec kystes épithéliaux Synovialosarcome
Évolution	Bénigne. Rares cas de transformation maligne	

Références

1. Eble JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms : cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:2–20.
2. Antic T, Perry KT, Harrison K, Zaytsev P, Pins M, Campbell SC, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney and cystic nephroma share overlapping features : reappraisal of 15 lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):80–5.
3. Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):72–80.
4. Turbner J, Amin MB, Humphrey PA, Srigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):489–500.
5. Val-Bernal JF, Hernandez-Nieto E, Garijo MF. Association of cystic nephroma with angiomyolipoma in the same kidney. *Pathol Res Pract* 2000;196:583–8.
6. Truong LD, Williams R, Ngo T, Cawood C, Chevez-Barrios P, Awalt HL, et al. Adult mesoblastic nephroma : expansion of the morphologic spectrum and review of literature. *Am J Surg Pathol* 1998;22(7):827–39.
7. Jevremovic D, Lager DJ, Lewin M. Cystic nephroma (multilocular cyst) and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney : a spectrum of the same entity? *Ann Diagn Pathol* 2006;10(2):77–82.
8. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Cheng L, Montorsi F, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney : opposite ends of the spectrum of the same entity ? *Eur Urol* 2008;54(6):1237–46.
9. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89.
10. Mukhopadhyay S, Valente AL, de la Roza G. Cystic nephroma: a histologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(12):1404–11.
11. Karafin M, Parwani AV, Netto GJ, et al. Diffuse expression of PAX2 and PAX8 in the cystic epithelium of mixed epithelial stromal tumor, angiomyolipoma with epithelial cysts, and primary renal synovial sarcoma: evidence supporting renal tubular differentiation. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1264–73.
12. von Teichman A, Compérat E, Behnke S, Storz M, Moch H, Schraml P. VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(4):571–8.
13. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):384–92.
14. Antonescu C, Bisceglia M, Reuter V. Sarcomatous transformation of cystic nephroma in adults [Abstract]. *Mod Pathol* 1997;10:69A.
15. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract* 1998;194(6):445–8.
16. Pierson CR, Schober MS, Wallis T, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney lacks the genetic alterations of cellular congenital mesoblastic nephroma. *Hum Pathol* 2001;32:513–20.

17. Michal M, Hes O, Bisceglia M, et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: a report of 22 cases. *Virchows Arch* 2004;445:359–67.
18. Adsay V, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of kidney. *Am J Surg Pathol* 2000;24:958–70.
19. Bisceglia M, Bacchi CE. Mixed epithelial-stromal tumor of the kidney in adults: two cases from the Arkadi M. Rywlin slide seminars. *Adv Anat Pathol* 2003;10:223–33.
20. Kum JB, Grignon DJ, Wang M, Zhou M, Montironi R, Shen SS, et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: evidence for a single cell of origin with capacity for epithelial and stromal differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(8):1114–22.
21. Beiko DT, Nickel JC, Boag AH, Srigley JR. Benign mixed epithelial stromal tumor of the kidney of possible müllerian origin. *J Urol* 2001;166(4):1381–2.
22. Yang Y, Ondrej H, Zhang L, Lu J, Lu M, Wang H, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with cervical and intestinal differentiation. *Virchows Arch* 2005;447(3):669–71. [Epub 2005 Jul 16].
23. Fine SW, Reuter VE, Epstein JI, Argani P. Angiomyolipoma with epithelial cysts (AMLEC) : a distinct cystic variant of angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:593–9.
24. Argani P, Faria PA, Epstein JI, et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1087–96.
25. Sukov WR, Cheville JC, Lager DJ, Lewin JR, Sebo TJ, Lewin M. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with rhabdoid features: report of a case including immunohistochemical, molecular genetic studies and comparison to morphologically similar renal tumors. *Hum Pathol* 2007;38(9):1432–7.
26. Jung SJ, Shen SS, Tran T, Jun SY, Truong L, Ayala AG, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of kidney with malignant transformation: report of two cases and review of literature. *Hum Pathol* 2008;39(3):463–8.

12 Angiomyolipome et tumeurs conjonctives

Angiomyolipoma and mesenchymal tumors

Sébastien Aubert

Professeur des universités-praticien hospitalier, centre de biologie pathologique, centre de biologie-pathologie, institut de pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
mail : sebastien.aubert@chru-lille.fr

Résumé

L'angiomyolipome est la tumeur conjonctive rénale la plus fréquente. Elle est apparentée aux tumeurs épithélioïdes périvasculaires ou PEComes. Elle peut survenir de façon sporadique ou dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Histologiquement, c'est une tumeur triphasique comprenant des cellules musculaires, des cellules adipeuses et des vaisseaux dystrophiques en proportion variable. Elle se caractérise par une expression des marqueurs mélanocytaires et musculaires. L'angiomyolipome est une tumeur bénigne, cependant la forme épithélioïde présente un potentiel de malignité. L'angiomyolipome peut mimer morphologiquement de nombreuses tumeurs telles que des carcinomes du rein et des tumeurs conjonctives. Les autres tumeurs conjonctives bénignes et malignes primitives du rein sont beaucoup plus rares, voire exceptionnelles. Leur diagnostic impose avant tout d'écarter des tumeurs rénales plus fréquentes telles que le carcinome rénal sarcomatoïde et l'angiomyolipome.

Mots clés : Angiomyolipome ; Épithélioïde ; Tumeurs ; Conjonctives

Abstract

Angiomyolipoma is the most frequent renal mesenchymal tumor. It belongs to the perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) family. Tumor is either sporadic or seen in patients with tuberous sclerosis. Histologically, angiomyolipoma is a triphasic tumor containing adipose tissue, smooth muscle and dysmorphic vessels in variable proportions. Tumors cells expressed invariably melanocytic and myoid markers. Angiomyolipoma is a benign tumor except its epithelioid variant, which may be potentially malignant and so, has to be recognized. Angiomyolipoma may morphologically mimic a variety of neoplasms such as renal cell carcinomas and mesenchymal tumors. Other benign or malignant primitive mesenchymal tumors are very rare or even exceptional.

Their positive diagnosis requires at first the exclusion of more common renal neoplasms such as renal cell sarcomatoid carcinoma and angiomyolipoma.

Keywords: Angiomyolipoma; Epithelioid; Mesenchymal; Tumor

12.1 Angiomyolipome

12.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

C'est la tumeur conjonctive du rein la plus fréquente. Elle représente 1 % des tumeurs réséquées [1]. Bien que la plupart des angiomyolipomes se développent dans le rein, des angiomyolipomes ont été décrits dans diverses localisations anatomiques telles que le rétropéritoine, le foie, le poumon, l'utérus, l'ovaire, le côlon, les ganglions lymphatiques, la peau, les os, la cavité nasale, la cavité orale et la surrénale [2].

Le terme décrit avec exactitude une tumeur comprenant en proportion variable des cellules myoïdes fusiformes, des cellules adipeuses et des vaisseaux dystrophiques. Initialement considérée comme une lésion hamartomateuse, elle est depuis considérée comme une tumeur à part entière [3,4]. L'angiomyolipome est histogénétiquement lié aux cellules épithélioïdes périvasculaires (PEC). Il fait partie de la famille des PEComes, terme introduit par l'OMS en 2002, incluant les angiomyolipomes du rein et du foie, la lymphangiomyomatose, la tumeur sucre à cellules claires, la tumeur myélomonocytaire à cellules claires. Ces PEComes ont été décrits dans diverses localisations anatomiques telles que l'utérus, la vessie, les tissus mous, la prostate, l'ovaire, la vulve, le vagin et le tractus gastro-intestinal [2].

L'angiomyolipome peut survenir de manière sporadique ou dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. C'est une phacomatose autosomique dominante touchant une personne sur 6000 avec une pénétrance de 95 %. Elle se caractérise sur le plan clinique par un retard mental, un autisme, une épilepsie, des tumeurs cérébrales (masses tubéreuses corticales, astrocytome, anévrisme...), des hamartomes rétiens, des rhabdomyomes cardiaques, une lymphangiomyomatose pulmonaire, des angiofibromes de la face, des taches cutanées... Au niveau rénal, ce sont des angiomyolipomes, des kystes épithéliaux, des carcinomes. D'un point de vue génétique, cette maladie se caractérise par des mutations des gènes suppresseurs de tumeur, *TSC2* en 16p13 codant pour la tubérine ou *TSC1* en 9q34 codant pour l'hamartine. Ces deux protéines forment un complexe régulant négativement la voie de signalisation intracellulaire mTOR impliquée dans des processus de prolifération cellulaire et de synthèse protéique. Ainsi, leur inactivation conduit à une activation constitutive de cette voie. La mutation inactivatrice germinale de l'un ou l'autre gène donne le même phénotype clinique indiquant que les deux protéines sont d'égale importance dans le complexe qu'elles forment. Dans les formes sporadiques, le gène *TSC2* est plus fréquemment retrouvé altéré [5].

L'âge moyen est de 51,2 ans avec un sex-ratio de 4,1 femmes pour un homme [6].

En cas de sclérose tubéreuse de Bourneville, 50 à 90 % des patients développeront, à un plus jeune âge, des angiomyolipomes typiquement multiples et bilatéraux. En cas d'angiomyolipome rénal, 7 % des patients sont porteurs d'une sclérose tubéreuse de Bourneville [1,2,5].

Il est habituellement de découverte fortuite, mais peut se révéler par une pesanteur abdominale, une douleur lombaire ou une hématurie [5,6]. En imagerie, la démonstration d'une composante grasseuse au scanner est virtuellement diagnostique sinon hautement suggestive d'un angiomyolipome de forme classique. À l'inverse, les formes où prédomine la composante musculaire ou à cellules épithélioïdes peuvent fortement ressembler en imagerie à un carcinome rénal [7]. L'angiomyolipome peut être associé à d'autres tumeurs rénales au sein du même rein [8].

12.1.2 Macroscopie

L'angiomyolipome peut être unique ou multiple, situé dans le cortex, la médullaire ou dans la capsule rénale. Il mesure en moyenne 5,6 cm (de quelques millimètres à 30 cm) [6]. Dans le cadre d'une sclérose tubéreuse, les tumeurs sont plus volumineuses, 12,6 cm en moyenne. Cette tumeur, bien démarquée du reste du parenchyme rénal qu'elle refoule, est dépourvue de capsule (Figure 12.1). Elle est de couleur rose, jaune ou plus brune selon l'abondance des différents contingents. Des remaniements hémorragiques et des kystes sont possibles ainsi qu'une extension tumorale à la veine rénale ou cave et aux ganglions régionaux [1,5].

12.1.3 Microscopie

L'angiomyolipome est majoritairement de forme classique, triphasique (76,8 % dans la série de Aydin et al. [6]). L'aspect est variable selon la proportion relative des trois composantes intriquées. La composante lipomateuse est constituée de cellules adipeuses de taille variable matures ou plus vacuolisées, d'aspect lipoblastique. La composante vasculaire est représentée par des vaisseaux à la paroi épaisse

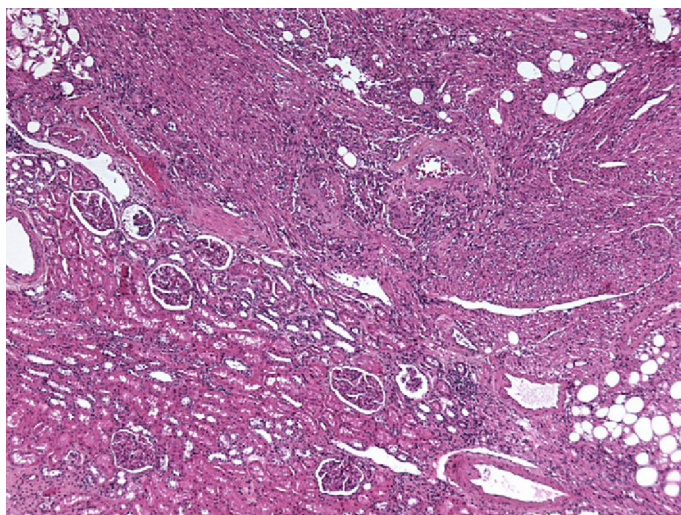


Figure 12.1 Angiomyolipome relativement bien circonscrit, dépourvu de capsule sans image de compression du parenchyme rénal natif.

et hyalinisée avec une lumière excentrée, ressemblant à des artères mais dépourvues de fibres élastiques. La composante musculaire semble émaner de façon radiaire de la périphérie des vaisseaux anormaux, puis prendre une disposition fasciculée (Figures 12.2 et 12.3). Les cellules musculaires lisses sont fusiformes ou parfois plus

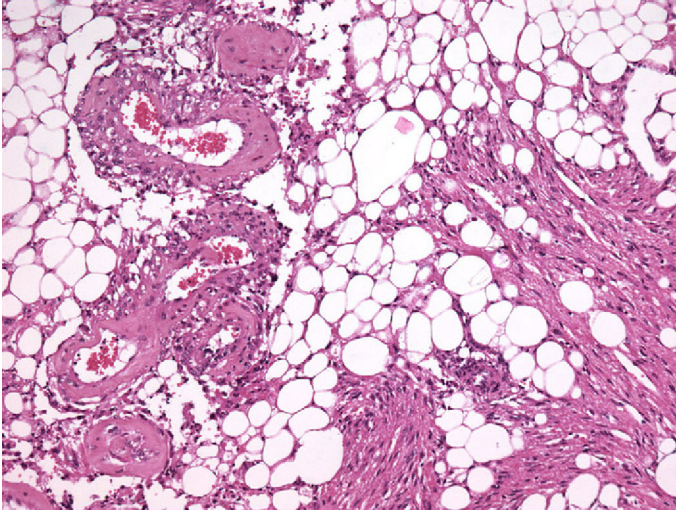


Figure 12.2 Angiomyolipome classique. La composante adipeuse est constituée de cellules adipeuses uni- ou multivacuolisées lipoblastiques. Les vaisseaux sont dystrophiques avec une paroi épaissie hyalinisée et pour certains un collier de cellules épithélioïdes. Les cellules musculaires se disposent en faisceaux.

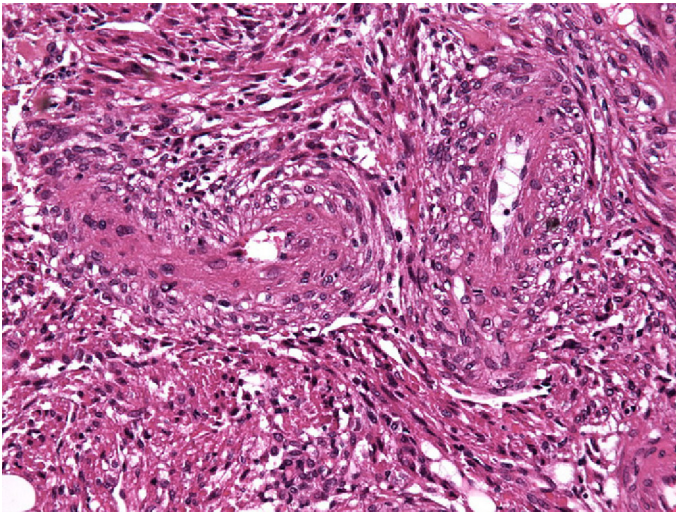


Figure 12.3 Angiomyolipome classique. Présence de cellules épithélioïdes claires semblant irradier ou former un collier à la périphérie des vaisseaux puis devenant plus fusiformes ressemblant à des cellules musculaires lisses.

rondes, rarement pléomorphes avec des noyaux plus ou moins atypiques et alors mitotiques. Quelques nids et foyers de cellules épithélioïdes (cf. chapitre suivant) peuvent être également observés sans constituer une variante à cellules épithélioïdes [9,10]. Certaines tumeurs peuvent être entièrement constituées de cellules musculaires lisses, typiquement en situation sous-capsulaire, pouvant mimer un léiomyome ou un léiomyosarcome ou bien de cellules adipeuses pouvant simuler alors un lipome ou un liposarcome [5,11,12] (Figures 12.4 et 12.5). Ces formes représenteraient 25 % des angiomyolipomes réséqués [10]. Dans la forme musculaire prédominante, la tumeur peut ressembler à une lymphangiomyomatose. Si les vaisseaux sont très nombreux, la tumeur peut faire évoquer une malformation vasculaire [1,5]. Les mitoses sont très rares. En périphérie, des tubules natifs peuvent être englobés et apparaître kystiques. Ces kystes seraient plus fréquents en cas de sclérose tubéreuse de Bourneville [6] (Figure 12.6).

Des foyers microscopiques d'angiomyolipome sont décrits soit isolément soit en périphérie d'angiomyolipome macroscopique. Ils sont plus fréquemment observés et en plus grand nombre en cas de sclérose tubéreuse que dans les formes sporadiques [6,13]. Leur localisation est variable dans le parenchyme rénal, les plus volumineux siégeant dans la capsule rénale. Ils sont de contours arrondis et de taille variable. Quand ils sont multiples, ils ne fusionnent pas. Ils comportent les trois contingents tumoraux en proportion variable, les plus petits étant cependant presque tous uniquement constitués de cellules épithélioïdes. Les composantes vasculaire et graisseuse sont essentiellement observées en cas de sclérose tubéreuse, à taille tumorale équivalente.

Des lésions intraglomérulaires correspondant à des nodules microscopiques de cellules musculaires lisses épithélioïdes et parfois de cellules adipeuses au sein du flocculus ont été décrites de façon sporadique ou dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Elles constitueraient la lésion débutante [14].

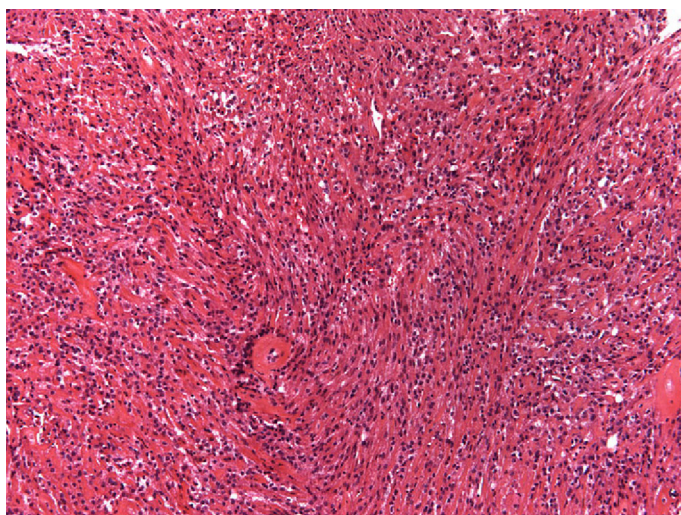


Figure 12.4 Angiomyolipome à prédominance musculaire lisse pouvant faire porter à tort un diagnostic de léiomyome ou de léiomyosarcome.

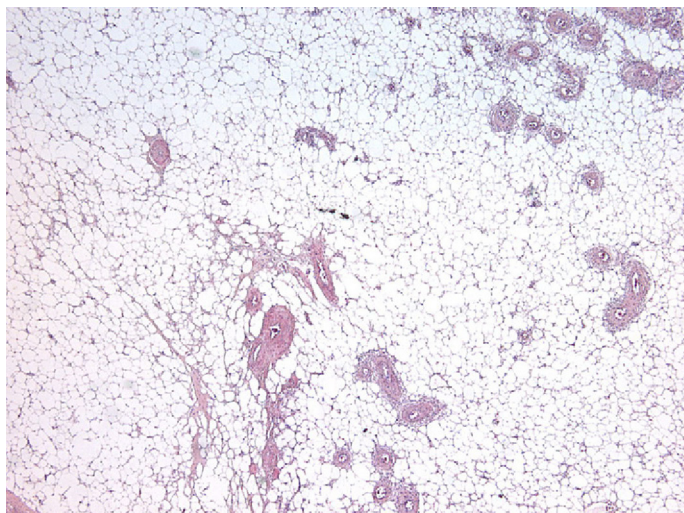


Figure 12.5 Angiomyolipome à prédominance adipeuse pouvant être pris à tort pour un liposarcome. La présence de vaisseaux dystrophiques, absents des tumeurs adipeuses doit conduire à rechercher un angiomyolipome.

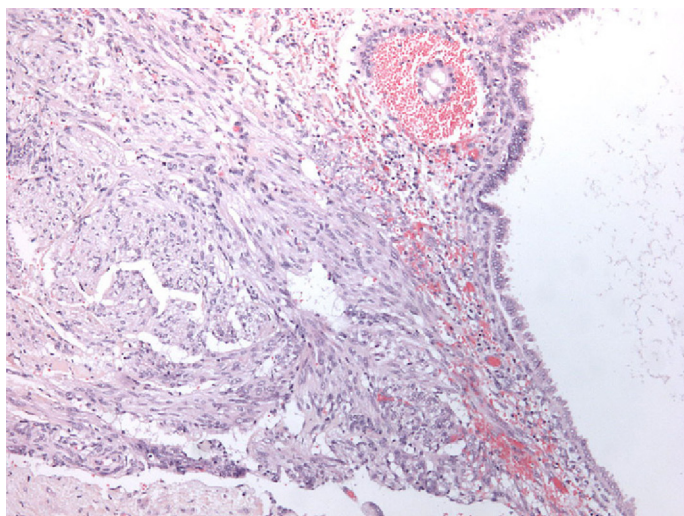


Figure 12.6 Angiomyolipome dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Tubules englobés kystés bordés d'un épithélium cylindrique. En périphérie, composante musculaire avec nombreuses fentes lymphatiques.

L'angiomyolipome avec kystes épithéliaux est de description récente avec moins de 20 cas rapportés. Il est rarement associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Cet angiomyolipome peut être entièrement ou partiellement kystique. Les kystes de taille variable (< 5 mm à 6 cm) sont bordés d'un épithélium éosinophile aplati

ou plus haut, en « clou de tapissier ». Il existe une condensation sous-épithéliale de cellules stromales indifférenciées formant une couche cambiale. Plus en périphérie, on retrouve des secteurs musculaires avec des vaisseaux dystrophiques. De plus, de nombreux capillaires et lymphatiques curvilignes et branchés comme dans la lymphangiomyomatose sont également observés. La composante adipeuse est classiquement absente. La tumeur présente régulièrement des remaniements inflammatoires et hémorragiques [15,16].

12.1.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, les cellules tumorales (fusiformes, épithélioïdes ou adipeuses) sont marquées par l'anticorps HMB45 dirigé contre un antigène des pré-mélanosomes mais également par d'autres marqueurs mélanocytaires tels que HMB50, Mart-1/Melan A, CD63, MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*) et le CD117 (Figure 12.7). La sensibilité de ces marqueurs n'étant pas parfaite, il est recommandé d'utiliser l'HMB45 en association à d'autres marqueurs mélanocytaires [1,17–19]. La cathepsine K, une cystéine protéase de type papaïne cible de MITF, est un récent marqueur spécifique avec une positivité constante, diffuse et de forte intensité des cellules périvasculaires épithélioïdes tumorales [20]. Les cellules tumorales sont également positives de façon variable pour les marqueurs musculaires tels que la desmine, l'actine muscle lisse et la calponine et plus occasionnellement pour la protéine S100 et les récepteurs hormonaux [1,17–19]. Elles sont négatives pour les anticorps anti-cytokératine et anti-EMA. Dans la variante avec kystes, l'épithélium kystique est positif pour les marqueurs épithéliaux (AE1-AE3 et CK7) et négatif pour les marqueurs mélanocytaires [15,16].

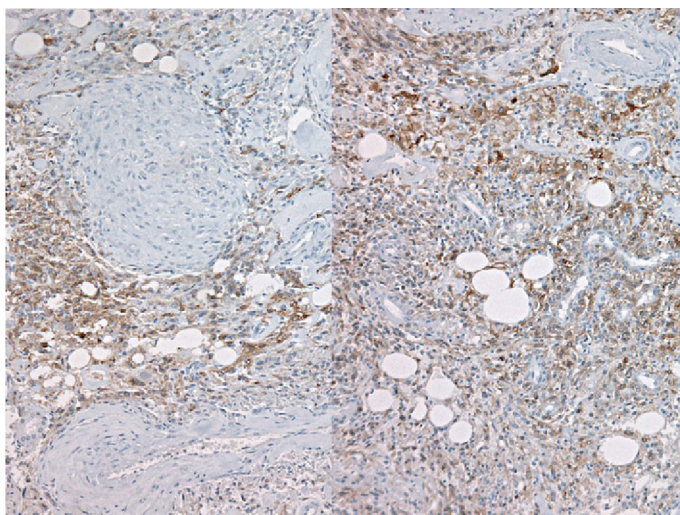


Figure 12.7 Angiomyolipome. Marquage immunohistochimique cytoplasmique de foyers de cellules tumorales par l'anticorps HMB45 (à gauche) et anti-Melan A (à droite).

En microscopie électronique, les cellules épithélioïdes présentent des prémélanosomes sous la forme de corps ou granules intracytoplasmiques denses reliés à la membrane, cristalloïdes. Les cellules peuvent également présenter des caractéristiques de cellules musculaires ainsi que des gouttelettes lipidiques [5].

12.1.5 Diagnostic différentiel

Les difficultés diagnostiques surviennent lorsque :

- la composante graisseuse est minime, la tumeur pouvant être prise pour un carcinome rénal sarcomatoïde, un carcinome rénal à stroma angioléiomyomateux, un léiomyome, un léiomyosarcome, une tumeur mixte épithéliale et stromale, un synoviosarcome ;
- la composante graisseuse est majeure avec le risque de confusion avec un lipome, un liposarcome...

Or cette distinction est primordiale, car les angiomyolipomes sont massivement bénins. Ainsi, devant toute tumeur rénale adipeuse ou à cellules fusiformes, l'éventualité d'un angiomyolipome devra être considérée par la recherche d'un contingent angiomyolipomateux plus classique et surtout par l'étude des marqueurs mélanocytaires [11,12,21].

L'angiomyolipome avec kystes peut être confondu avec la tumeur rénale mixte épithéliale et stromale. En effet, ces deux entités présentent quelques caractéristiques cliniques, macroscopiques et microscopiques comparables. Cependant, l'absence de composante épithéliale tubuleuse ou tubulopapillaire au sein d'un stroma de type müllérien, la présence d'une vascularisation fine, curviligne et branchée et surtout la positivité pour les marqueurs mélanocytaires permettront de redresser le diagnostic [15,16].

12.1.6 Évolution

Les angiomyolipomes sont d'excellent pronostic avec une évolution bénigne dans la très grande majorité des cas. Les tumeurs volumineuses ont un risque élevé d'hémorragie massive spontanée ou secondaire à un traumatisme, pouvant être fatale. Une rupture au cours de la grossesse est une complication connue. L'existence d'une invasion veineuse ou des ganglions lymphatiques régionaux ne modifie pas le pronostic. Dans le cas de petites tumeurs asymptomatiques diagnostiquées en imagerie, l'abstention thérapeutique est proposée. Lorsque la tumeur est plus volumineuse (4 cm et plus), une résection chirurgicale est la règle [1,5].

12.2 Angiomyolipome épithélioïde

12.2.1 Généralités – contexte clinique

L'angiomyolipome épithélioïde correspond à une prolifération prépondérante ou exclusive de cellules polygonales épithélioïdes et présente un comportement biologique plus agressif. Son incidence, en fonction des critères diagnostiques retenus, est

de 4,6 à 7,7 % des angiomyolipomes rénaux [6,10]. Dans 75 % des cas, c'est une tumeur symptomatique [9].

Il survient chez des sujets plus jeunes, de 38,6 ans à 49,7 ans en moyenne (de 6 à 81 ans), que dans la forme classique avec une absence ou une discrète prédominance féminine selon les séries [6,9,10,22]. Il est associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville dans 26 à 32 % des cas [6,9]. La présentation clinique est comparable à la forme classique, en dehors de la possibilité de métastases d'emblée.

12.2.2 Macroscopie

L'angiomyolipome épithélioïde est typiquement volumineux avec une taille moyenne de 8,6 à 11 cm (de 1 à 37 cm) [6,9,10]. C'est une tumeur solide, lobulée, de couleur grise ou plus brune, hémorragique avec des kystes et de la nécrose de façon variable. Elle est bien limitée ou parfois infiltrante avec une extension plus fréquente au hile ou à la graisse périrénale que la forme classique. Un envahissement de la veine rénale et/ou de la veine cave est également possible [6,10,22].

12.2.3 Microscopie

C'est une forme plus infiltrante que l'angiomyolipome classique, englobant des tubules rénaux natifs [22].

Selon l'OMS 2004, les cellules épithélioïdes doivent être prédominantes mais il n'existe pas actuellement de consensus définissant le pourcentage de cellules épithélioïdes nécessaire pour porter un diagnostic d'angiomyolipome épithélioïde [1,6,9,10,22,23]. Les récentes publications proposent un seuil au moins supérieur à 80 % [9,10].

Les cellules épithélioïdes sont majoritairement de grande taille, polygonales avec un cytoplasme densément éosinophile, parfois granuleux. Les noyaux sont vésiculeux, volumineux avec une anisocaryose modérée à marquée et ponctués d'un nucléole typiquement proéminent [6,9,10,22]. Les atypies nucléaires sont plus marquées dans les cellules de grande taille, au cytoplasme abondant tandis que les cellules de taille petite à moyenne sont plus régulières (Figures 12.8 et 12.9) [6,22]. Certaines cellules peuvent ressembler à des cellules ganglioneurales. Le cytoplasme peut être plus clair, vers la périphérie des cellules, donnant un aspect dit de cellule araignée. Ces cellules claires constituent soit des foyers soit de larges secteurs tumoraux. Des cellules multinucléées isolées ou en amas sont fréquemment visibles dont l'aspect peut rappeler des cellules « améboïdes », des cellules de Langhans, des cellules de Touton (Figure 12.10). Des images d'empéripolèse sont occasionnellement visibles [9,22]. Des pigments mélaniques ainsi que des inclusions hyalines intracytoplasmiques sont possibles [10]. Les figures de mitoses sont observées dans 50 % des cas (une à dix mitoses pour dix champs à fort grossissement) avec de rares formes atypiques [6,9,10]. Nese et al. décrivent trois formes : l'une pseudocarcinomeuse où les cellules épithélioïdes sont larges, très atypiques et se disposent en plages, en larges alvéoles ou en nids. Une certaine perte de cohésion est possible au centre des amas donnant un aspect pseudoglandulaire. Le stroma y est formé de septa richement vascularisés pouvant mimer celui des carcinomes à cellules claires. Une autre forme dite

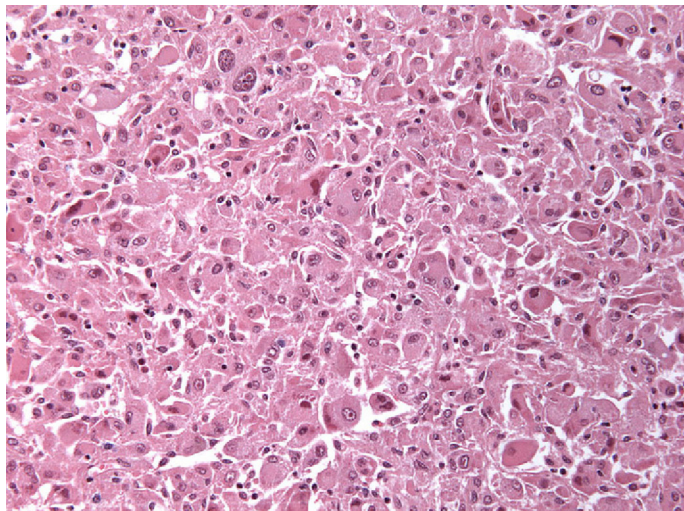


Figure 12.8 Angiomyolipome épithélioïde caractérisé par la présence quasi exclusive de cellules polygonales éosinophiles, de grande taille, au noyau vésiculeux plus ou moins atypique muni d'un nucléole proéminent.

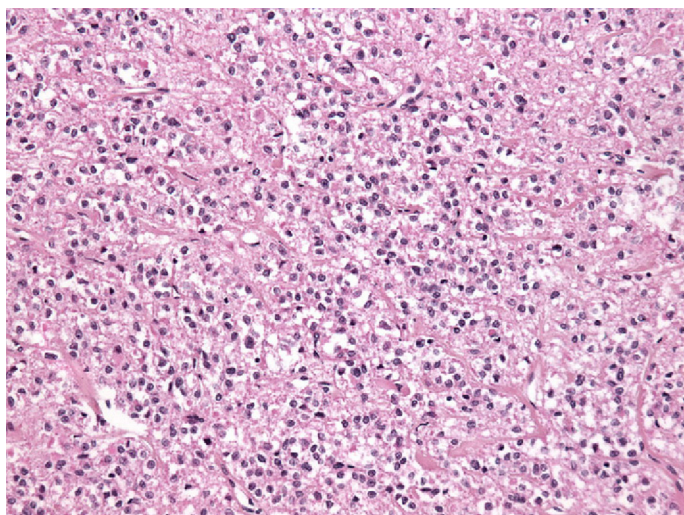


Figure 12.9 Angiomyolipome épithélioïde constitué de cellules épithélioïdes plus claires, plus régulières avec un cytoplasme granuleux.

diffuse est constituée de cellules épithélioïdes moins atypiques, de forme plus étirée et disposées plus diffusément pour donner un aspect globalement plus homogène à la tumeur. La troisième forme correspond à l'association d'aspect pseudocarcinomateux et diffus au sein d'une même tumeur [9]. De façon sensiblement comparable, Brimo et al. distinguaient deux types d'angiomyolipome épithélioïde en fonction de la présence d'atypie ou non [22].

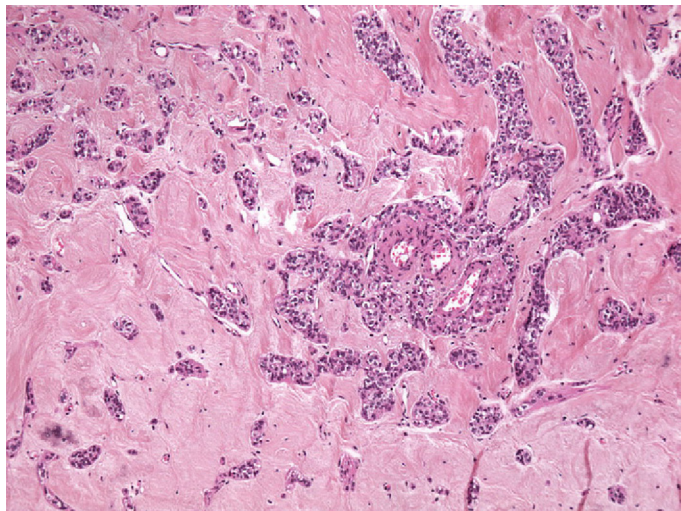


Figure 12.10 Angiomyolipome épithélioïde sclérosant. Cellules épithélioïdes relativement régulières avec un cytoplasme granuleux.

De la nécrose tumorale et des suffusions hémorragiques en abondance variable sont possibles. De rares tumeurs présentent un envahissement lymphovasculaire, de la veine rénale, du hile ou de la graisse périrénale [6,22].

De rares tumeurs peuvent apparaître plus uniformes avec des cellules épithélioïdes petites, peu atypiques enserrées dans un abondant stroma scléreux ressemblant au PECome sclérosant rétropéritonéal [24] (Figure 12.11). Une forme d'angiomyolipome

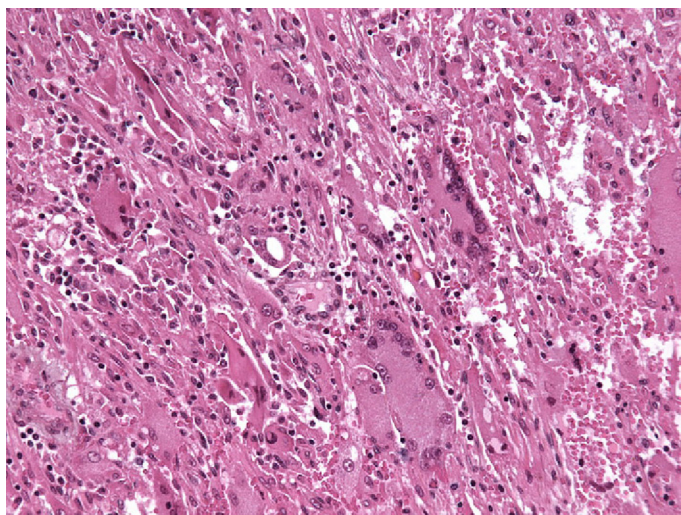


Figure 12.11 Angiomyolipome épithélioïde comportant des cellules géantes multinucléées de type Langhans ou de type Touton. Cellules monomorphes agencées en nids, en travées ou en cordons au sein d'un abondant stroma scléro-hyalin.

épithélioïde de type oncocytaire a été décrite. La tumeur, délimitée d'une pseudocapsule, comporte des plages diffuses de cellules de taille moyenne à grande épithélioïdes au cytoplasme densément éosinophile, granuleux. Le noyau sphérique est ponctué d'un nucléole central et parfois d'une pseudo-inclusion éosinophile. Ces tumeurs sont dépourvues de nécrose, d'adipocytes, de faisceaux de cellules musculaires lisses et de vaisseaux dystrophiques [25].

12.2.4 Techniques complémentaires

Les angiomyolipomes épithélioïdes présentent un profil immunohistochimique comparable aux angiomyolipomes classiques. Cependant, les marqueurs musculaires sont moins exprimés par les cellules épithélioïdes. Les cytokératines de bas poids moléculaires peuvent être exprimées [6,9].

12.2.5 Diagnostics différentiels

En cas d'atypies marquées, ces tumeurs peuvent être confondues avec un carcinome rénal de haut grade ou corticosurrénalien ou un sarcome, ce d'autant que certains carcinomes peuvent présenter un stroma léiomyomateux [26,27]. Un échantillonnage adéquat avec la mise en évidence d'éventuels foyers plus classiques, l'existence d'une discordance entre les atypies marquées et la rareté des mitoses ainsi que la réalisation d'une immunohistochimie avec les marqueurs mélanocytaires permettront de redresser le diagnostic d'angiomyolipome épithélioïde. Également, l'éventualité d'une métastase d'un mélanome devra être écartée.

De rares cas de carcinomes à translocation t(X;11)/TFE3 sont positifs pour les marqueurs HMB45/Melan-A et négatifs pour les cytokératines. Or certains PEComes extrarénaux, en particulier de forme épithélioïde, peuvent présenter une positivité immunohistochimique pour l'anticorps anti-TFE3 et également un réarrangement du gène *TFE3* en FISH, suggérant que ces PEComes partageraient des voies de pathogenèse communes avec les carcinomes à translocation Xp11, en particulier ceux exprimant le MITF [28]. Cependant, dans le rein, la positivité pour le TFE3 est rare avec une intensité faible, voire modérée et surtout isolée, sans anomalie moléculaire associée. Cette positivité isolée s'observerait essentiellement lorsque la technique immunohistochimique est réalisée sur automate [28].

Le diagnostic différentiel entre un angiomyolipome de type oncocytaire, très rare, et un adénome oncocytaire peut être très difficile, ce d'autant que ces deux tumeurs peuvent survenir de façon concomitante dans le même rein et que les adénomes oncocytaires surviendraient plus fréquemment en cas de sclérose tubéreuse de Bourneville [25]. De plus, le marquage par l'anticorps HMB45 peut être très focal dans cette forme d'angiomyolipome. La cathepsine K serait un marqueur plus robuste pour affirmer l'angiomyolipome [20].

12.2.6 Évolution – pronostic

L'angiomyolipome classique est considérée comme une tumeur bénigne. Cependant, en cas d'angiomyolipome épithélioïde, des métastases au diagnostic et, plus

fréquemment, au cours de l'évolution ainsi que des récurrences peuvent survenir [9,22]. Les sites métastatiques sont le foie le plus souvent, les ganglions, le poumon, le rétropéritoine... L'incidence rapportée des formes malignes est de 5 à 30 % selon les séries [9,10,22]. Les formes avec atypies présenteraient une évolution plus péjorative que les formes sans atypie [6,9,10,22,23]. Ainsi, l'International Society of Urological Pathology (ISUP) recommande de subdiviser les angiomyolipomes épithélioïdes en deux groupes, l'un avec atypie et l'autre sans atypie [23]. Nese et al. identifiaient les critères suivants comme corrélés à un pronostic péjoratif : sclérose tubéreuse associée, taille > 7 cm, nécrose tumorale, extension extrarénale ou invasion veineuse, aspect carcinomateux. Ils individualisaient ainsi trois groupes : de bas risque (moins de deux critères), de risque intermédiaire (deux à trois critères) et de haut risque (plus de quatre critères) de malignité [9]. Parallèlement, Brimo et al. retenir la présence d'au moins trois des critères suivants en faveur de la malignité : plus de 70 % de cellules épithélioïdes atypiques, une activité mitotique supérieure à deux champs sur dix, des mitoses atypiques, une nécrose tumorale [22]. Dans ces deux études, 80 % des tumeurs cliniquement malignes comportaient trois critères et plus. L'ISUP privilégie de classer les patients en trois catégories de risque [23]. Des thérapeutiques ciblées, en particulier dirigées contre la voie mTOR, sont proposées dans les formes avancées.

12.3 Autres tumeurs mésenchymateuses rénales primitives

12.3.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogenèse

Les tumeurs mésenchymateuses primitives du rein constituent moins de 1 % de toutes les tumeurs rénales.

Après l'angiomyolipome, le léiomyome serait la deuxième tumeur mésenchymateuse bénigne la plus fréquente. Toutefois, la plupart des tumeurs musculaires lisses s'avérant être au final des angiomyolipomes, son incidence réelle serait plus faible. D'autres tumeurs bénignes mésenchymateuses peuvent être observées telles que l'hémangiome, le lipome, la tumeur fibreuse solitaire, le schwannome, le neurofibrome, le péri-neuriome, le myxome et le lymphangiome, des tumeurs glomiques, des malformations vasculaires [1,5,29–32]. Les rares cas d'hémangiopéricytomes primitifs du rein rapportés dans la littérature sont reconnus pour représenter un type architectural et correspondaient vraisemblablement à des tumeurs fibreuses solitaires bénignes ou malignes, voire à des synoviosarcomes [32]. La plupart des sarcomes impliquant le rein sont le fait de tumeurs rétropéritonéales s'étendant au rein. Les sarcomes primitifs du rein sont donc très rares et sont représentés essentiellement par les léiomyosarcomes. Plus exceptionnels sont l'angiosarcome, le liposarcome, le sarcome indifférencié de type MFH, le rhabdomyosarcome, le fibrosarcome, l'ostéosarcome, le chondrosarcome... [1,5,33].

La plupart des tumeurs bénignes sont découvertes de façon fortuite, plus rarement devant une hématurie, une masse palpable, une colique néphrétique. Les sarcomes sont plus souvent symptomatiques et parfois métastatiques d'emblée. La présentation en imagerie est souvent indiscernable d'un carcinome rénal [34].

12.3.2 Macroscopie

Les tumeurs conjonctives bénignes sont habituellement de petite taille, bien circonscrites, d'aspect comparable à leur homologue dans d'autres localisations plus fréquentes. Elles sont uniques, rarement multiples et/ou bilatérales comme l'hémangiome ou le lymphangiome [1,5, 29]. Les tumeurs musculaires lisses se développent aux dépens de la capsule rénale (capsulome) fréquemment, mais également à partir des vaisseaux du parenchyme rénal, de la veine rénale, de l'une de ses branches ou du pyélon [30,33]. Les autres tumeurs bénignes peuvent siéger dans le cortex ou en position plus centrale (médullaire, pyélon ou hile rénal) comme l'hémangiome, le lymphangiome, le schwannome. Le lymphangiome est multikystique pouvant mimer une polykystose ou un kyste multiloculaire [1,29,31].

Les sarcomes sont plus volumineux, plus mal limités et plus hétérogènes en général [1,5].

12.3.3 Microscopie – techniques complémentaires – diagnostic différentiel

En général, ils ne sont pas différents, tant morphologiquement que d'un point de vue immunohistochimique, de ceux observés dans d'autres localisations plus fréquentes. La présence d'un pléomorphisme nucléaire accompagné d'une activité mitotique élevée et d'une nécrose tumorale indique en général la malignité.

Avant de poser un diagnostic de tumeur musculaire lisse, adipeuse ou vasculaire bénigne ou maligne, et plus largement conjonctive du rein (Figures 12.12 et 12.13), il est indispensable d'éliminer un angiomyolipome, plus fréquent, par la recherche

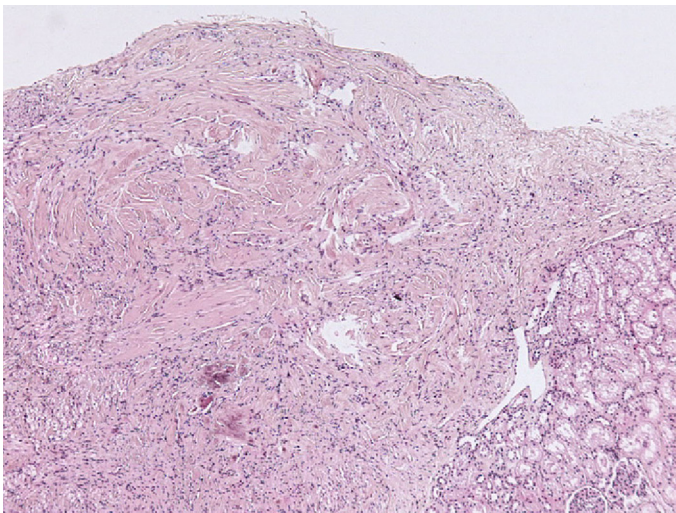


Figure 12.12 Léiomyome capsulaire. Prolifération de cellules fusiformes musculaires lisses dépourvues d'atypie et de mitose, positives pour les marqueurs musculaires lisses mais négatives pour l'HMB45 et la Melan A.

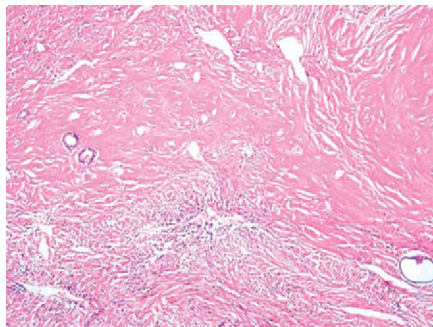


Figure 12.13 Tumeur fibreuse solitaire typique englobant des tubules rénaux.

d'aspects plus caractéristiques, tels que des vaisseaux dystrophiques, des secteurs lipomateux dans une tumeur léiomyomateuse, des vaisseaux bordés de cellules épithélioïdes et surtout par l'étude des marqueurs mélanocytaires [1,5,11,12].

Également, devant une tumeur manifestement maligne, on éliminera un éventuel carcinome rénal sarcomatoïde par argument de fréquence et dont la présentation microscopique peut être très protéiforme (pléomorphe, fibrosarcomateux, hémangiopéricytaire, angiosarcomateux...) par la recherche soigneuse d'un contingent carcinomateux classique et de marqueurs immunohistochimiques et/ou moléculaires spécifiques du sarcome [29,32,33]. Devant un léiomyosarcome, un sarcome indéterminé de type MFH, un rhabdomyosarcome ou un ostéosarcome, on envisagera l'éventualité d'un liposarcome dédifférencié par la recherche de territoires plus typiques et d'une amplification de *MDM2* en immunohistochimie et en biologie moléculaire par technique FISH ou qPCR.

Les sarcomes primitifs du rein étant très rares, il faut exclure l'éventualité d'une extension par contiguïté d'une tumeur rétropéritonéale, telle qu'un liposarcome, qui habituellement comprime, déforme le parenchyme rénal ou, lorsqu'elle l'envahit, conserve un épïcentre extrarénal [1,5].

12.3.4 Évolution – pronostic

Les sarcomes primitifs du rein sont habituellement des tumeurs agressives avec un pronostic très péjoratif [1,29,33].

12.4 Le synoviosarcome primitif du rein

12.4.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Le synoviosarcome primitif du rein est une entité rare [35–37]. Il survient chez l'adulte d'âge moyen principalement (âge médian : 36,5 ans) sans prédominance de genre [37]. Il est le plus souvent symptomatique sous la forme de douleurs essentiellement, d'une hématurie, d'une masse rénale palpable, plus rarement d'une

hypertension artérielle. Comme dans les tissus mous, le synovialosarcome rénal se caractérise par la translocation chromosomique t(X ;18)(p11 ;q11) responsable des gènes de fusion *SYT-SSX1* et *SYT-SSX2*. Dans le rein, le gène de fusion *SYT-SSX2* est principalement observé rendant compte de la prédominance de la forme monophasique [36,37].

12.4.2 Macroscopie

Les tumeurs sont typiquement larges (8,6 cm en moyenne ; de 2,2 à 19 cm) [36]. Elles sont brunes, caoutchouteuses avec des secteurs hémorragiques et nécrotiques donnant un aspect bigarré. Elles présentent souvent des kystes avec parfois un aspect pluriloculaire. Une extension aux gros vaisseaux est décrite [35,36].

12.4.3 Microscopie

Le synovialosarcome est une tumeur infiltrante, détruisant le parenchyme rénal. Elle est essentiellement monophasique, dense, constituée de cellules rondes ou plus fusiformes relativement monomorphes disposées en plages ou en courts faisceaux entrecroisés disséquant le parenchyme rénal et englobant les structures natives (Figure 12.14). Les vaisseaux sont de type hémangiopéricytaire. Une activité mitotique est visible ainsi que de la nécrose tumorale. Les structures épithéliales englobées sont régulièrement kystiques, bordées d'un épithélium quiescent souvent en clou de tapissier [35,36].

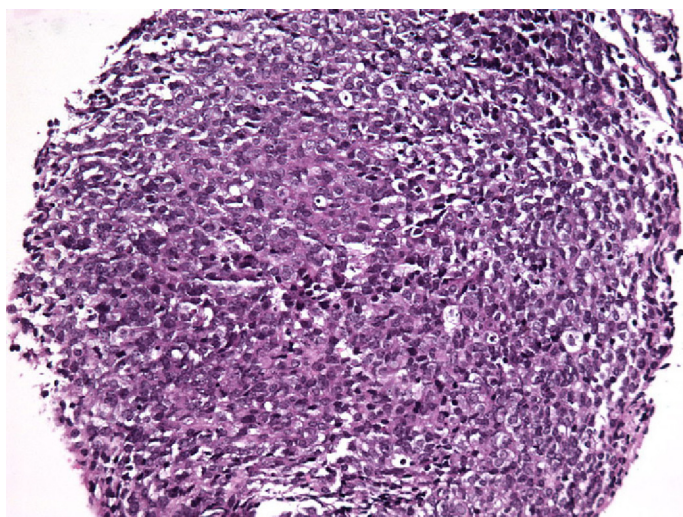


Figure 12.14 Synovialosarcome. Biopsie à l'aiguille. Tumeur uniquement constituée de petites cellules indifférenciées CD99 et EMA positives. Présence d'un réarrangement de *SYT* en FISH.

12.4.4 Techniques complémentaires

Les cellules tumorales présentent le même profil immunohistochimique que dans les tissus mous. L'expression de SMARCB1 semble conservée dans les 16 tumeurs testées comparativement aux synoviosarcomes des tissus mous [36]. Les structures épithéliales englobées sont négatives pour l'anticorps anti-TLE1, confirmant leur nature non tumorale [36]. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un réarrangement du gène *SYT* par FISH ou des transcrits de fusion spécifiques par RT-qPCR [36,37].

12.4.5 Diagnostic différentiel

Il se pose principalement avec un carcinome rénal sarcomatoïde, une tumeur fibreuse solitaire rénale, une tumeur neuroectodermique primitive, mais également une tumeur rénale mixte épithéliale et stromale en raison de la présence de kystes épithéliaux. On écartera également un néphroblastome de forme blastématique, un néphrome mésoblastique congénital, une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, un léiomyosarcome... L'existence d'une immunopositivité pour TLE1 et surtout la mise en évidence des transcrits de fusion spécifiques du synoviosarcome permettront de redresser le diagnostic [36].

12.4.6 Évolution – pronostic

Le pronostic est sombre. Des métastases (poumon, ganglion régionaux, foie, os...) au diagnostic ou émaillant l'évolution, ainsi que des récives sont très fréquentes [35–37].

12.5 La tumeur rénomédullaire à cellules interstitielles

12.5.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

La tumeur rénomédullaire à cellules interstitielles ou fibrome médullaire est issue des cellules rénomédullaires interstitielles siégeant dans la médullaire interne. Ces cellules jouent un rôle important dans la libération de rénine et donc dans la régulation de l'excrétion sodée. Cette tumeur se développerait en réponse à une hypertension artérielle. C'est une tumeur bénigne fréquente chez l'adulte (16 à 42 % des séries autopsiques), de petite taille le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Lorsqu'elle est plus volumineuse, elle peut comprimer le hile rénal et conduire à une hydronéphrose, un sepsis, un infarctus rénal [1,5].

12.5.2 Macroscopie

La tumeur est centrée sur la médullaire rénale. Elle mesure typiquement moins de 0,5 cm mais des tumeurs plus volumineuses ont été décrites. Elle est unique ou multiple, bien circonscrite, nodulaire, brune ou plus jaune [1,5].

12.5.3 Microscopie

La tumeur est constituée de petites cellules stellaires ou polygonales sans atypie sur un fond lâche, discrètement basophile, peu collagénisé ou plus densément collagénisé avec des aspects chéloïdes. Rarement des dépôts amyloïdes sont présents. Des tubules de la médullaire peuvent être englobés en périphérie et apparaître parfois dilatés [1,5].

12.5.4 Techniques complémentaires

Les cellules sont positives pour l'anticorps anti-actine muscle lisse et sont négatives pour les anticorps anti-CD34 et anti-protéine S100 [1,5].

12.5.5 Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est la tumeur rénale mixte épithéliale et mésenchymateuse. Celle-ci est plus souvent symptomatique, volumineuse et microscopiquement les éléments épithéliaux sont observés de façon diffuse au sein de la tumeur et pas seulement en périphérie [1,5]. Dans les formes cellulaires collagénisées, on éliminera également l'éventualité d'autres tumeurs à cellules fusiformes telles que la tumeur fibreuse solitaire, un schwannome qui sont respectivement CD34 et protéine S100 positifs diffusément [31,32].

12.6 Sarcome anaplasique du rein

12.6.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Récemment, Vujanic et al. décrivaient une nouvelle entité, extrêmement rare, le sarcome anaplasique rénal, dont ils rapportaient 20 cas. C'est une tumeur mésenchymateuse polyphénotypique, à prédominance féminine, survenant chez le sujet jeune (12 ans en moyenne avec des extrêmes de dix mois à 41 ans), le plus souvent symptomatique (masse rénale, hématurie...) [38].

12.6.2 Macroscopie

C'est une tumeur unique, volumineuse (12,3 cm en moyenne avec des extrêmes de 4 à 21 cm), nodulaire, solide parfois kystique, de consistance molle, friable, qui peut s'étendre au hile [38].

12.6.3 Microscopie

La tumeur est hétérogène, mêlant des secteurs à cellules fusiformes en faisceaux à d'autres plus pléomorphes avec des cellules très atypiques parfois ressemblant à des rhabdomyoblastes. L'activité mitotique est importante avec des mitoses atypiques. Des secteurs pseudoblastémateux, un contingent hétérologue cartilagineux ou osseux

ainsi que des kystes multiloculaires bordés d'un épithélium en clou de tapissier sont décrits. De la nécrose tumorale pouvant se kystiser est régulièrement observée. Cette tumeur infiltre le parenchyme rénal. Il n'est pas décrit de restes néphrogéniques associés [38].

12.6.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, il existe une positivité pour la vimentine, la desmine, PGP9.5 et P53. La myogénine, les cytokératines (en dehors des kystes), le CD99, WT1 et le CD56 sont négatifs. Le CD34 est très rarement positif. Ces tumeurs n'ont pour l'instant pas de profil moléculaire rapporté. Les rares tumeurs testées étaient négatives pour les transcrits de fusion *SYT-SSX* et *ETV6-NTRK3* [38].

12.6.5 Diagnostic différentiel

La principale difficulté diagnostique est le néphroblastome anaplasique qui peut constituer un véritable challenge. Un éventuel carcinome rénal sarcomatoïde avec composante hétérologue sera écarté devant l'absence de contingent carcinomateux [38].

12.6.6 Évolution – pronostic

Le pronostic est relativement bon avec dix patients en vie sur les 13 patients dont le suivi était disponible (médiane de suivi de huit ans) [38].

12.7 Hémangioblastome

12.7.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

L'hémangioblastome, appelé aussi hémangioblastome capillaire, est une tumeur bénigne d'histogénèse incertaine. Elle peut survenir de façon sporadique ou dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau, typiquement dans le cervelet mais également dans d'autres localisations plus rares. Sa reconnaissance peut conduire à faire rechercher une maladie de Von Hippel-Lindau. De rares observations ont été rapportées dans le rein chez des adultes d'âge moyen de 51 ans. C'est une tumeur qui peut se révéler par une hématurie et des lombalgies [39].

12.7.2 Macroscopie et microscopie

Elle est bien circonscrite, de petite taille, solide, homogène brune ou plus jaune. Les aspects microscopiques et immunohistochimiques sont proches de ceux des hémangioblastomes cérébelleux de forme cellulaire. En particulier, ce sont des plages de cellules stromales plus ou moins épithélioïdes, éosinophiles ou claires, vacuolisées, peu atypiques avec des invaginations cytoplasmiques intranucléaires au sein d'un abondant réseau vasculaire, parfois d'architecture hémangioépicytaire [39].

12.7.3 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, les cellules stromales expriment l’inhibine alpha, la protéine S100, PAX-8, plus inconstamment le CD10 et sont négatives pour les marqueurs neuroendocrines, mélanocytaires, endothéliaux, musculaires et mésothéliaux. Une positivité focale pour l’EMA et pour les cytokératines AE1-AE3 a été rapportée [39].

12.7.4 Diagnostic différentiel

Cette tumeur est aisément confondue avec d’autres entités rénales plus fréquentes et principalement le carcinome à cellules claires et l’angiomyolipome [39].

12.8 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu’il faut retenir »

	Angiomyolipome (AML)	Angiomyolipome épithélioïde	Autres tumeurs conjonctives
Terrain	Âge moyen : 51,2 ans ; 4F/1H Sporadique ou sclérose tubéreuse de Bourneville	Âge moyen : 49,7 ans ; F≈H 30 % environ associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville	Rares à exceptionnels Possible extension rénale d’une tumeur rétropéritonéale
Morphologie	Contingent adipeux, contingent musculaire lisse et vaisseaux dystrophiques en proportion variable. Cellules épithélioïdes périvasculaires Variantes : AML microscopique, AML intraglomérulaire, AML avec kystes	80–100 % de cellules épithélioïdes atypies plus ou moins marquées Variantes : AML sclérosant, AML oncocytaire	Aspect comparable aux tumeurs conjonctives dans d’autres localisation Possible englobement de tubules, glomérules natif Tumeurs spécifiques du rein : sarcome anaplasique, tumeur rénomédullaire
Immunohisto- chimie	HMB45, Melan A, MITF, c-kit, cathepsine K Marqueurs musculaires	Marqueurs épithéliaux possibles dans les formes épithélioïdes	Profil immunohisto- chimique comparable aux autres localisations
Diagnostic différentiel	Carcinome rénal, tumeur musculaire lisse primitive, lipome/ liposarcome Tumeur mixte épithé- liale et stromale	Carcinome rénal, car- cinome sarcomatoïde, corticosurrénalome, sarcomes	Éliminer avant tout diagnostic de tumeur conjonctive primitive rénale, un angiomyo- lipome, un carcinome rénal

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir » (*suite*)

	Angiomyolipome (AML)	Angiomyolipome épithélioïde	Autres tumeurs conjonctives
Évolution	Bénin	Potentiel de malignité si taille élevée, pseudocarcinomatoux, extension vasculaire ou extrarénale, nécrose	

Références

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006;48(1): 75–82.
3. Kattar MM, Grignon DJ, Eble JN, Hurley PM, Lewis PE, Sakr WE, et al. Chromosomal analysis of renal angiomyolipoma by comparative genomic hybridization: evidence for clonal origin. *Hum Pathol* 1999;30(3):295–9.
4. Cheng L, Gu J, Eble JN, Bostwick DG, Younger C, MacLennan GT, et al. Molecular genetic evidence for different clonal origin of components of human renal angiomyolipomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1231–6.
5. MacLennan GT, Cheng L. Neoplasms of the kidney. In: Bostwick DG, Cheng L, editors. *Urological surgical pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2008.
6. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JI, Rini BI, et al. Renal angiomyolipoma : clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009;33(2):289–97.
7. Milner J, McNeil B, Alioto J, Proud K, Rubinas T, Picken M, et al. Fat-poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol* 2006;176:905–9.
8. Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, Epstein JI, Folpe AL, de Peralta-Venturina M, et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol* 2001;14(3):157–63.
9. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35(2):161–76.
10. He W, Cheville JC, Sadow PM, Gopalan A, Fine SW, Al-Ahmadie HA, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol* 2013;26(10):1355–64.
11. Nonomura A, Minato H, Kurumaya H. Angiomyolipoma predominantly composed of smooth muscle cells: problems in histological diagnosis. *Histopathology* 1998;33(1):20–7.

12. Mehta V, Venkataraman G, Antic T, Rubinas TC, Le Poole IC, Picken MM. Renal angiomyolipoma, fat-poor variant – a clinicopathologic mimicker of malignancy. *Virchows Arch* 2013;463(1):41–6.
13. Chowdhury PR, Tsuda N, Anami M, Hayashi T, Iseki M, Kishikawa M, et al. A histopathologic and immunohistochemical study of small nodules of renal angiomyolipoma: a comparison of small nodules with angiomyolipoma. *Mod Pathol* 1996;9(11):1081–8.
14. Kiliçaslan I, Güllüoglu MG, Dogan O, Uysal V. Intraglomerular microlesions in renal angiomyolipoma. *Hum Pathol* 2000;31(10):1325–8.
15. Fine SW, Reuter VE, Epstein JI, Argani P. Angiomyolipoma with epithelial cysts (AMLEC): a distinct cystic variant of angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(5):593–9.
16. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA. Cystic angiomyolipoma of the kidney: a clinicopathologic description of 11 cases. *Mod Pathol* 2006;19(5):669–74.
17. Zavala-Pompa A, Folpe AL, Jimenez RE, Lim SD, Cohen C, Eble JN, et al. Immunohistochemical study of microphthalmia transcription factor and tyrosinase in angiomyolipoma of the kidney, renal cell carcinoma, and renal and retroperitoneal sarcomas: comparative evaluation with traditional diagnostic markers. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):65–70.
18. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Differential expression of melanocytic markers in myoid, lipomatous, and vascular components of renal angiomyolipomas. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):122–5.
19. Makhlof HR, Remotti HE, Ishak KG. Expression of KIT (CD117) in angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):493–7.
20. Martignoni G, Bonetti F, Chilosi M, Brunelli M, Segala D, Amin MB, et al. Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. *Mod Pathol* 2012;25(1):100–11.
21. Kuhn E, De Anda J, Manoni S, et al. Renal cell carcinoma associated with prominent angiomyolipoma-like proliferation: report of 5 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1372–81.
22. Brimo F, Robinson B, Guo C, Zhou M, Latour M, Epstein JI. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010;34(5):715–22.
23. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89.
24. Matsuyama A, Hisaoka M, Ichikawa K, Fujimori T, Udo K, Uchihashi K, et al. Sclerosing variant of epithelioid angiomyolipoma. *Pathol Int* 2008;58(5):306–10.
25. Martignoni G, Pea M, Bonetti F, Brunelli M, Eble JN. Oncocytoma-like angiomyolipoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(5):610–2.
26. Delgado R, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Atypical angiomyolipoma of the kidney: a distinct morphologic variant that is easily confused with a variety of malignant neoplasms. *Cancer* 1998;83(8):1581–92.
27. Eble JN, Amin MB, Young RH. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: a report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1123–30.
28. Argani P, Aulmann S, Illei PB, Netto GJ, Ro J, Cho HY, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1395–406.
29. Brown JG, Folpe AL, Rao P, Lazar AJ, Paner GP, Gupta R, et al. Primary vascular tumors and tumor-like lesions of the kidney: a clinicopathologic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(7):942–9.

30. Kuroda N, Inoue Y, Taguchi T, Tominaga A, Hes O, Michal M, et al. Renal leiomyoma: an immunohistochemical, ultrastructural and comparative genomic hybridization study. *Histol Histopathol* 2007;22(8):883–8.
31. Alvarado-Cabrero I, Folpe AL, Srigley JR, Gaudin P, Philip AT, Reuter VE, et al. Intrarenal schwannoma: a report of four cases including three cellular variants. *Mod Pathol* 2000;13(8):851–6.
32. Fine SW, McCarthy DM, Chan TY, Epstein JI, Argani P. Malignant solitary fibrous tumor of the kidney: report of a case and comprehensive review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(6):857–61.
33. Miller JS, Zhou M, Brimo F, Guo CC, Epstein JI. Primary leiomyosarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(2):238–42.
34. Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30(6):1525–40.
35. Argani P, Faria PA, Epstein JI, Reuter VE, Perlman EJ, Beckwith JB, et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000;24(8):1087–96.
36. Schoolmeester JK, Cheville JC, Folpe AL. Synovial sarcoma of the kidney: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):60–5.
37. Iacovelli R, Altavilla A, Ciardi A, Urbano F, Manai C, Gentile V, et al. Clinical and pathological features of primary renal synovial sarcoma: analysis of 64 cases from 11 years of medical literature. *BJU Int* 2012;110(10):1449–54.
38. Vujančić GM, Kelsey A, Perlman EJ, Sandstedt B, Beckwith JB. Anaplastic sarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 20 cases of a new entity with polyphenotypic features. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1459–68.
39. Zhao M, Williamson SR, Yu J, Xia W, Li C, Zheng J, et al. PAX8 expression in sporadic hemangioblastoma of the kidney supports a primary renal cell lineage: implications for differential diagnosis. *Hum Pathol* 2013;44(10):2247–55.

13 Tumeurs neuroendocrines rénales et de l'appareil juxtaglomérulaire

Neuroendocrine and juxtaglomerular renal tumors

Xavier Leroy

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut
de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue
Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
mail : Xavier.leroy@chru-lille.fr

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines du rein sont rares. Les carcinoïdes du rein se développent fréquemment sur uropathie malformative de type rein en fer à cheval. La morphologie est identique à celle des localisations pulmonaires et digestives. C'est l'immunomarquage avec la chromogranine A et la synaptophysine qui permet de confirmer le diagnostic. Le pronostic est incertain, les facteurs de mauvais pronostic sont : une taille tumorale supérieure à 4 cm, un index mitotique supérieur à deux mitoses pour dix grands champs et la présence de nécrose tumorale. Le carcinome neuroendocrine à petites cellules primitif du rein est très rare et de pronostic très péjoratif. La tumeur neuroectodermique primitive rénale (PNET) est un sarcome à petites cellules rondes, très agressif, d'évolution rapidement défavorable. Le diagnostic est affirmé sur la mise en évidence d'une translocation impliquant le gène *EWSR1*. La tumeur juxtaglomérulaire n'est pas à proprement parler une tumeur neuroendocrine. Elle se caractérise par un tableau clinique d'hypertension artérielle sévère avec hyperréninisme, lié à une sécrétion par la tumeur rénale. C'est une tumeur très rare, de bon pronostic, mimant une tumeur glomérique.

Mots clés : Carcinoïde ; Carcinome neuroendocrine ; Ki-67 ; PNET ; Tumeur juxtaglomérulaire

Abstract

Neuroendocrine tumors are rare in the kidney. Renal carcinoids are frequently developed in a horseshoe kidney. Morphological features are similar to those of pulmonary and digestive neuroendocrine tumors. Immunohistochemical study with chromogranin A and synaptophysin confirms the diagnosis. Prognosis is uncertain and pejorative factors

are : a tumor size greater than 4 cm, a mitotic rate higher than two mitotic figures per 10 high-power fields and tumor necrosis. Small cell neuroendocrine tumor of the kidney is very rare and associated with a poor prognosis. Primitive peripheral neuroectodermal tumor (PNET) of the kidney is a very aggressive tumor with frequent metastasis and a poor prognosis. The diagnosis is confirmed by molecular techniques showing a translocation involving *EWSR1* gene. Juxtaglomerular tumor is not a neuroendocrine tumor. But it is associated with hypertension and hyper-reninemia. It is a benign neoplasm mimicking a glomus tumor.

Keywords: Carcinoid; Neuroendocrine carcinoma; Ki-67; PNET; Juxtaglomerular cell tumor

13.1 Carcinoïde rénal

13.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathologie

Les tumeurs neuroendocrines rénales sont rares. Avant d'en retenir le caractère primitif, il convient d'exclure une tumeur pulmonaire ou digestive par un bilan d'imagerie. La classification de l'OMS 2004 individualise deux catégories : le carcinoïde et le carcinome à petites cellules [1]. D'exceptionnels carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ont été publiés isolément. Moins de 200 carcinoïdes du rein ont été rapportés [2–5]. Il s'agit d'adultes âgés de 27 à 78 ans avec une moyenne d'âge de 50 ans. Un contexte d'uropathie malformative est fréquemment associé en particulier un rein en fer à cheval (20 % des carcinoïdes) [2–5]. L'histogenèse de ces tumeurs est mal connue, une origine malformative ou tératomateuse est parfois avancée compte tenu de l'absence de cellules neuroendocrines dans le parenchyme rénal normal. Le mode de révélation est le plus souvent fortuit, mais une symptomatologie douloureuse ou une hématurie peuvent être révélateurs. En revanche, un syndrome carcinoïde est rare.

13.1.2 Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur unique bien limitée, solide, de coloration blanc-beige ou rouge sombre. Des remaniements hémorragiques et de la nécrose peuvent être observés ainsi que des calcifications (Figure 13.1). La taille, en moyenne de 6 cm, varie de 2 à 17 cm [3–7].

13.1.3 Microscopie

La tumeur est bien limitée mais non encapsulée. Elle s'organise sous la forme de travées, cordons, rubans, pseudopapilles ou plus rarement d'acini et de glandes (Figures 13.2–13.4). Les cellules sont monomorphes, polygonales ou cylindriques, parfois fusiformes avec un cytoplasme éosinophile dense, granuleux, plus rarement clarifié (Figure 13.5) [3,4]. Les noyaux sont arrondis ou ovalaires, avec un pléomorphisme modéré. La chromatine est granuleuse avec un aspect « poivre et sel ». Les nucléoles sont le plus souvent de petite taille. L'activité mitotique est le plus souvent

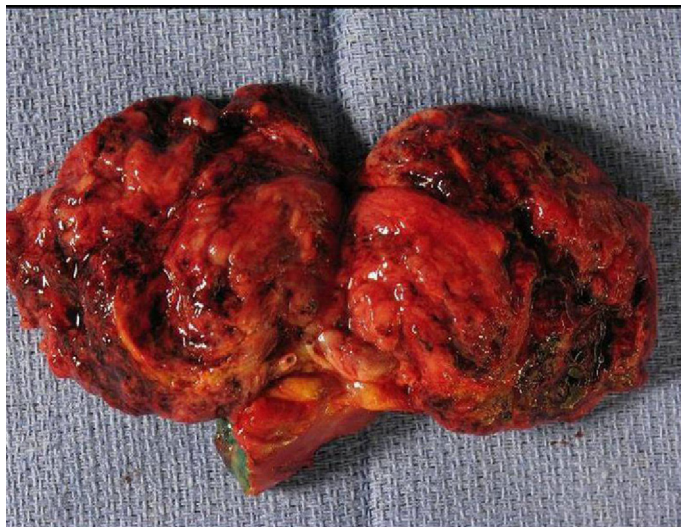


Figure 13.1 Carcinoïde. Macroscopie : tumeur solide bien limitée non encapsulée de coloration brun-rouge.

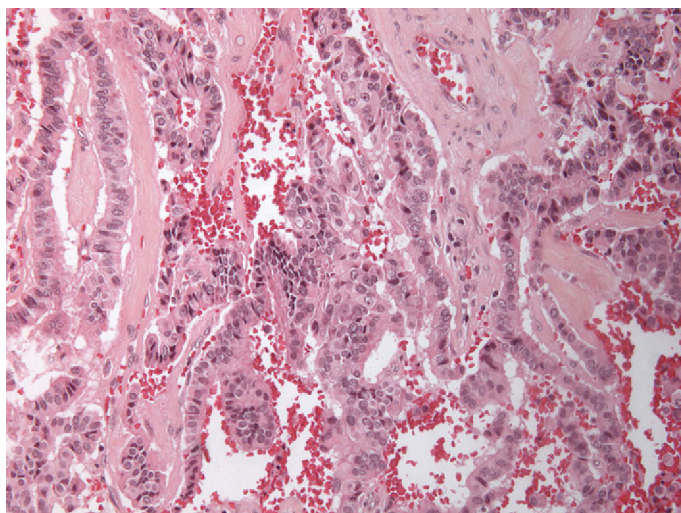


Figure 13.2 Carcinoïde : architecture tumorale rubanée et pseudopapillaire.

modérée, inférieure à deux mitoses pour dix champs à fort grossissement, mais peut parfois être supérieure à quatre mitoses pour dix champs [3,4]. Le stroma est richement vascularisé, parfois hyalinisé ou œdémateux. L'infiltration de la graisse périrénale ou du sinus est assez souvent mise en évidence ainsi que des métastases ganglionnaires locorégionales. En revanche, une thrombose de la veine rénale est

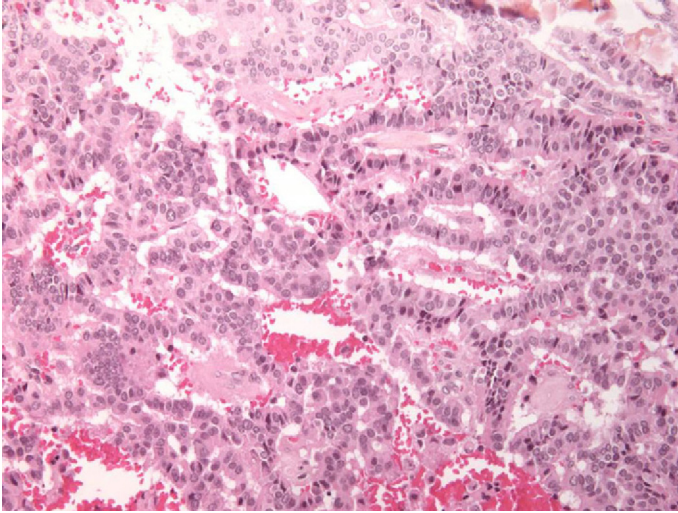


Figure 13.3 Carcinoïde : architecture pseudoglandulaire et cordonnale.

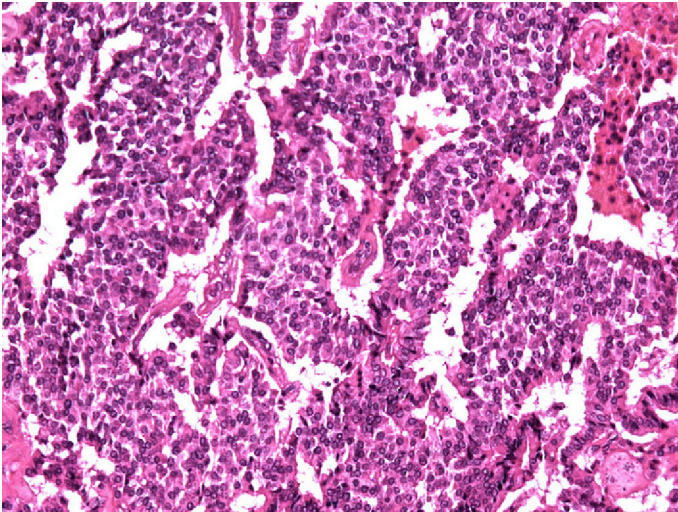


Figure 13.4 Carcinoïde : architecture massive en plages et îlots de cellules basophiles.

exceptionnelle. De la nécrose, des remaniements hémorragiques et des calcifications peuvent être observés.

13.1.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, les carcinoïdes expriment les marqueurs épithéliaux (pancytokeratines, EMA), mais la CK7 et la CK20 sont souvent négatives. La chromogranine

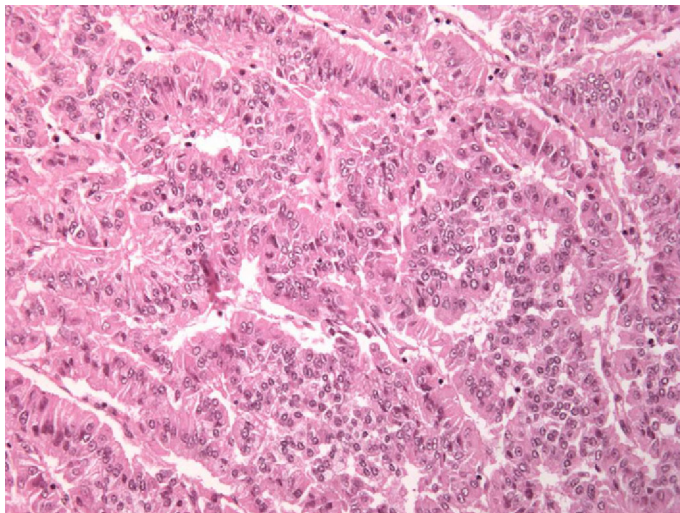


Figure 13.5 Carcinoïde : grandes cellules au cytoplasme abondant éosinophile granuleux avec des noyaux ronds peu atypiques.

A et la synaptophysine sont diffusément positives (Figure 13.6). TTF1 et WT-1 sont négatifs. Le CD56 et le CD99 sont souvent exprimés [1,3–6].

13.1.5 Diagnostic différentiel

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs, le diagnostic peut errer. Ainsi, il faudra éliminer un carcinome papillaire sur l'absence de papilles vraies, d'histiocytes spumeux, sur la

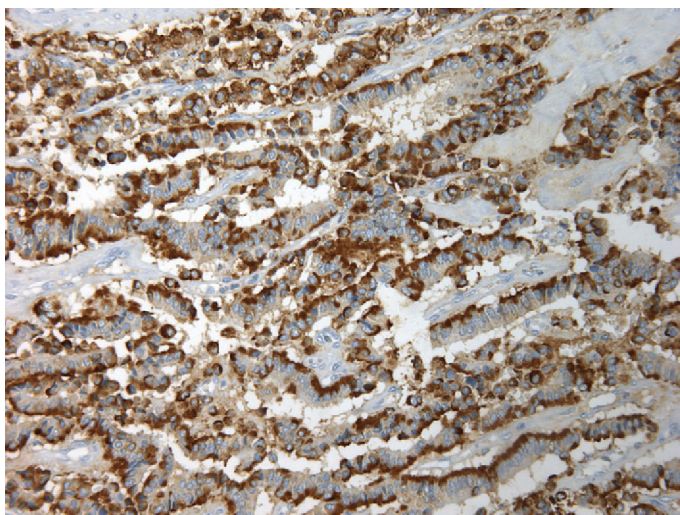


Figure 13.6 Carcinoïde : marquage cytoplasmique granuleux diffus avec l'anticorps anti-chromogranine A.

négativité de CK7 et la positivité des marqueurs neuroendocrines. Un oncocytome peut être discuté, mais l'architecture tubulokystique est prédominante dans un oncocytome et les cellules ont un aspect différent avec des cadres cytoplasmiques moins visibles, une vascularisation moins abondante, des noyaux ronds hyperchromatiques.

Une métastase d'une tumeur neuroendocrine du poumon ou du tube digestif sera écartée par un bilan d'imagerie et d'endoscopie.

13.1.6 Pronostic – évolution

L'histopronostic des carcinoïdes rénaux reste incertain compte tenu du faible nombre de cas et du recul limité. Aucune classification n'a été validée. Certains auteurs proposent d'appliquer les classifications du poumon (OMS 2004) ou celles du tube digestif (OMS 2010, ENETS), cependant il n'y a aucune recommandation internationale. Les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans la littérature sont : une taille supérieure à 4 cm, un index mitotique supérieur à deux mitoses pour dix grands champs, la présence de nécrose tumorale ou d'embolies vasculaires [2–8]. Des métastases ganglionnaires sont observées dans un tiers des cas lors du diagnostic initial et des métastases viscérales, essentiellement osseuses et hépatiques, parfois à long terme peuvent se développer. Même à un stade métastatique, le pronostic reste assez favorable. Une surveillance prolongée est indiquée.

13.2 Carcinome neuroendocrine à petites cellules

13.2.1 Généralités – contexte clinique – physiopathologie

Le carcinome à petites cellules du rein est très rare. Les patients sont âgés de 22 à 75 ans avec une moyenne de 59 ans [9]. Une symptomatologie douloureuse ou une hématurie sont souvent à l'origine de la découverte.

13.2.2 Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur unique mal limitée, de coloration blanche, d'aspect friable, mal limitée, intraparenchymateuse ou des cavités urothéliales. La taille tumorale varie de 3,5 à 14 cm avec une moyenne de 7,1 cm [9].

13.2.3 Microscopie

L'aspect est identique à celui que l'on peut observer dans les localisations pulmonaires ou autre. Il s'agit d'une prolifération de cellules rondes ou ovalaires avec un cytoplasme mal limité basophile. Les noyaux sont hyperchromatiques avec une chromatine irrégulière. Les mitoses sont fréquentes, on identifie de la nécrose tumorale [9]. Dans les cavités pyélocalicielles, un carcinome urothélial de haut grade est souvent associé. On note fréquemment une infiltration de la graisse périrénale, des embolies intravasculaires, des métastases ganglionnaires.

13.2.4 Techniques complémentaires

Les cellules sont marquées par les pancytokératines, la synaptophysine, le CD56. La chromogranine est exprimée de façon plus hétérogène et moins fréquente. Le CD99 est souvent négatif.

13.2.5 Diagnostic différentiel

Une tumeur neuroectodermique primitive rénale (PNET) peut morphologiquement être confondue avec un carcinome à petites cellules. Il s'agit d'une tumeur de l'adolescent ou de l'adulte jeune. En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment rarement les marqueurs épithéliaux et les marqueurs neuroendocrines, chromogranine A et synaptophysine. En revanche, on observe une positivité membranaire diffuse pour le CD99 alors que ce marquage est négatif dans les carcinomes à petites cellules. En cas de doute, une analyse en FISH (*EWSRI*) ou en biologie moléculaire à la recherche de transcrits de fusion spécifiques des PNET sera utile.

La distinction avec un carcinoïde est plus aisée sur l'architecture tumorale en rubans, nids, sur l'aspect, la taille, le cytoplasme éosinophile des cellules et l'indice mitotique plus faible.

Un lymphome devra également être écarté par les marqueurs lymphoïdes.

13.2.6 Pronostic – évolution

L'évolution se fait vers une diffusion métastatique, ganglionnaire, pulmonaire et hépatique.

Le pronostic est très péjoratif, constamment fatal en quelques mois malgré la chimiothérapie [9].

13.3 Tumeur neuroectodermique primitive rénale

13.3.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Les tumeurs neuroectodermiques primitives forment avec les sarcomes d'Ewing et la tumeur d'Askin une famille de sarcomes caractérisée sur le plan moléculaire par des translocations spécifiques [1]. Il s'agit de tumeurs développées principalement dans les tissus mous et l'os. Dans le rein, il s'agit de tumeurs rares de l'enfant, adolescent ou adulte jeune, mais des cas chez des sujets plus âgés peuvent être observés [10,11]. Il existe une symptomatologie douloureuse lombaire, une hématurie, une fièvre avec altération de l'état général.

13.3.2 Macroscopie

La tumeur est souvent volumineuse, de 8 à 20 cm. Elle est de coloration blanc-gris ou marron-beige, de consistance molle encéphaloïde. La nécrose tumorale et les remaniements hémorragiques sont fréquents [10,11]. Un thrombus tumoral de la veine rénale ou de la veine cave ainsi qu'une extension à la graisse périrénale ne sont pas rares.

13.3.3 Microscopie

La tumeur est lobulée, organisée en plages et massifs de cellules monomorphes (Figure 13.7). Les cellules sont rondes ou ovalaires, basophiles, de taille petite à moyenne. Les noyaux sont irréguliers, hyperchromatiques avec plusieurs petits nucléoles (Figure 13.8). Des pseudorosettes, nids ou cordons de cellules tumorales

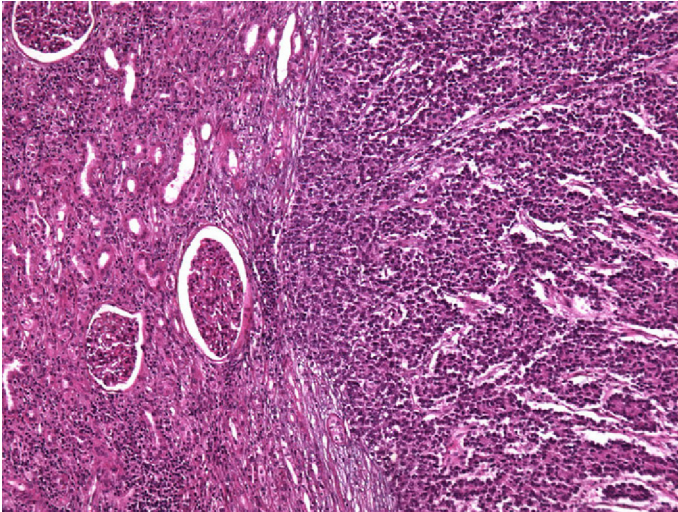


Figure 13.7 Tumeur neuroectodermique primitive rénale : tumeur à petites cellules rondes monomorphes et basophiles.

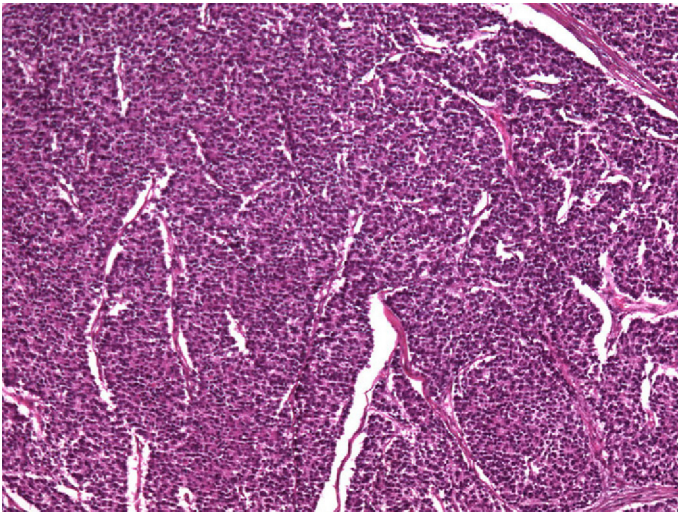


Figure 13.8 Tumeur neuroectodermique primitive rénale : plages de cellules rondes basophiles au cytoplasme mal visible avec des noyaux atypiques et hyperchromatiques.

peuvent être observés [10,11]. La nécrose tumorale est fréquente, parfois extensive (Figure 13.9). L'activité mitotique est marquée avec des mitoses anormales. Il n'y a pas de contingent épithélial, musculaire ou cartilagineux à la différence d'un néphroblastome.

13.3.4 Techniques complémentaires

Les cellules tumorales présentent un marquage membranaire diffus pour le CD99, mais ce marqueur n'est pas spécifique car il peut s'observer dans d'autres sarcomes (synoviosarcome, rhabdomyosarcome...) et lymphomes. Le CD56 est positif, mais WT-1 est négatif ainsi que le CD45 et la desmine. La synaptophysine est exprimée dans 45 % des cas, mais la chromogranine est généralement négative [10,11]. Les cytokératines sont exprimées dans 25 % des cas. FLI-1 est exprimé dans certaines tumeurs. Une confirmation par technique FISH ou par RT-PCR est indispensable pour mettre en évidence un réarrangement du gène *EWSRI* ou un des transcrits de fusion spécifiques. Il s'agit le plus souvent d'une translocation t(11;22) (q24;q12) responsable d'une fusion des gènes *EWS-FLI 1*. D'autres translocations sont possibles entre *EWS* et des membres de la famille ETS comme *ERG* ou *ETV1*.

13.3.5 Diagnostic différentiel

Un carcinome à petites cellules sera écarté sur l'aspect cytologique et surtout sur le profil immunohistochimique (négativité du CD99) et sur l'étude moléculaire en cas de doute persistant.

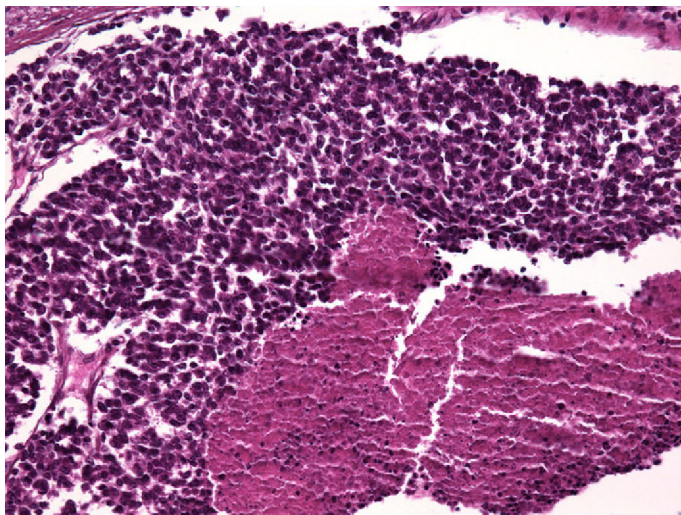


Figure 13.9 Tumeur neuroectodermique primitive rénale : plages de cellules rondes de haut grade avec nécrose tumorale.

Un néphroblastome qui survient essentiellement avant l'âge de cinq ans sera écarté sur la morphologie avec différenciation épithéliale tubulaire, l'absence de marquage avec le CD99, la positivité de WT-1 et sur les examens moléculaires.

Un neuroblastome, un rhabdomyosarcome, une tumeur desmoplastique à cellules rondes, un lymphome et un rhabdomyosarcome seront éliminés sur l'aspect morphologique, les examens d'immunohistochimie et moléculaires.

13.3.6 Pronostic – évolution

Il s'agit d'une tumeur agressive, de haut grade et souvent de stade avancé. Le pronostic est défavorable malgré les chimiothérapies intensives et la radiothérapie surtout dans les formes disséminées au diagnostic [10,11].

13.4 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire

13.4.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

Il s'agit d'une tumeur exceptionnelle, décrite en 1967, moins d'une centaine de cas ont été rapportés. Cette tumeur est typiquement identifiée chez des adolescents ou des adultes jeunes avec un pic de fréquence entre la deuxième et la troisième décade et une prédilection chez la femme [12]. Il existe presque toujours un tableau clinique très évocateur avec une hypertension artérielle, résistante au traitement, associée à un hyperaldostéronisme et à une hyperkaliémie, en relation avec une sécrétion de rénine par la tumeur. Il existe de rares formes non sécrétantes sans hypertension [12]. Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une tumeur développée à partir des cellules musculaires lisses de la paroi des artérioles afférentes du glomérule.

Peu de données moléculaires et génétiques sont disponibles. Par techniques CGH et FISH, il a été observé des gains du chromosome 10 et des pertes du 9 et de l'X [14,15].

13.4.2 Macroscopie

La tumeur est bien limitée avec souvent une capsule fibreuse. La coloration est gris-beige ou jaune avec des remaniements hémorragiques ou kystiques. La tumeur est unique et unilatérale mesurant habituellement de 2 à 8 cm [12–15]. Il n'y a pas d'extension à la graisse périrénale ni aux gros vaisseaux.

13.4.3 Microscopie

La tumeur est bien limitée par une capsule fibreuse incomplète. À faible grossissement, une architecture nodulaire, microkystique ou pseudofolliculaire, voire papillaire est observée (Figures 13.10 et 13.11). Les cellules tumorales organisées en amas et massifs sont rondes, ovalaires ou polyédriques avec un cytoplasme abondant

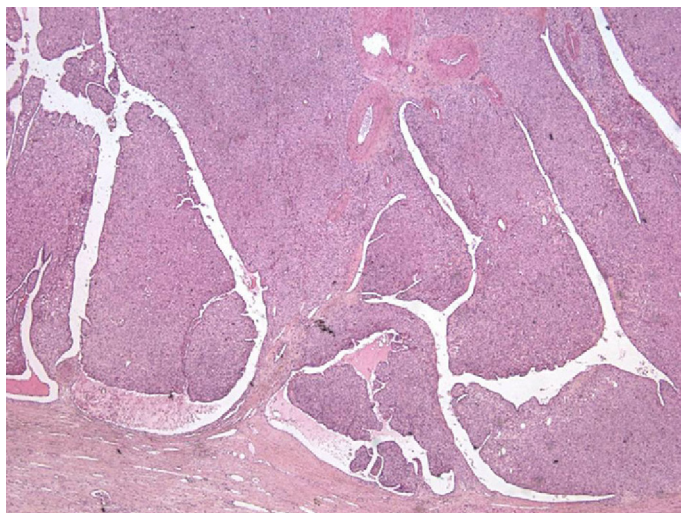


Figure 13.10 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire : architecture papillaire et pseudofolliculaire.

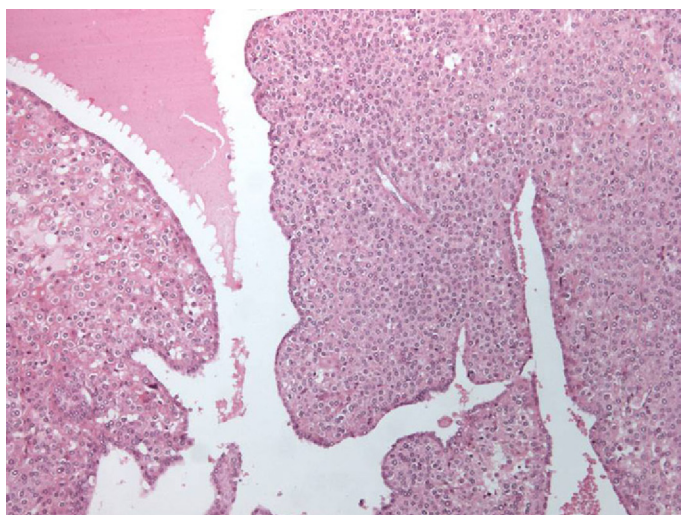


Figure 13.11 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire : massifs et plages de cellules éosinophiles.

éosinophile et des limites mal définies (Figure 13.12). Les noyaux sont ronds ou ovalaires avec un nucléole de petite taille [12–14]. Cet aspect rappelle celui que l'on peut observer dans une tumeur glomique. On peut observer des atypies cytonucléaires sous la forme d'une anisocaryose et d'irrégularités nucléaires. Le stroma est d'abondance variable tantôt hyalinisé tantôt plus œdémateux. La vascularisation

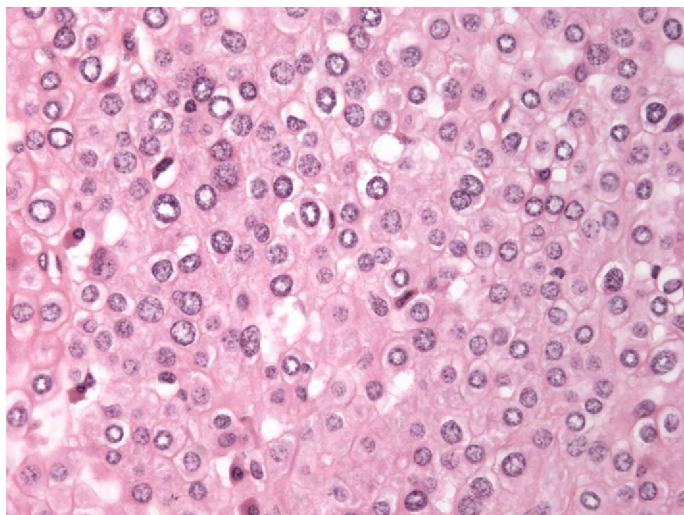


Figure 13.12 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire : cellules rondes ou polyédriques avec un cytoplasme éosinophile mimant une tumeur glomérique.

est bien développée parfois d'aspect pseudohémangiopéricytaire. Les mitoses sont rares ainsi que la nécrose. On peut observer la présence de nombreux mastocytes. Une infiltration vasculaire est parfois présente.

13.4.4 Techniques complémentaires

La coloration du PAS permet d'identifier des granules intracytoplasmiques. L'étude immunohistochimique montre que les cellules sont marquées par les anticorps anti-vimentine et anti-CD34 de façon diffuse (Figure 13.13) et plus focale pour l'actine muscle lisse. Le marquage avec l'anticorps anti-rénine confirme le diagnostic (Figure 13.14). Le CD31, la desmine, la chromogranine A, le CD99 et la synaptophysine sont négatifs. La cytokératine peut être exprimée [12–15].

Par technique FISH, on peut mettre en évidence des monosomies des chromosomes 19, 15, 11 et plus rarement des polysomies des chromosomes 3, 4, 10, 13, 17 [14,15]. En microscopie électronique, les cellules tumorales présentent dans leur cytoplasme des protogranules rhomboïdes de rénine [12].

13.4.5 Diagnostic différentiel

Un contexte clinique d'hypertension artérielle résistante au traitement avec hyperaldostéronisme chez un patient jeune est très évocateur du diagnostic. Néanmoins, une tumeur glomérique sera écartée sur la faible positivité de l'actine lisse et une positivité du CD34 et de la rénine. Une tumeur fibreuse solitaire sera éliminée par la présence de cellules tumorales rondes épithélioïdes et sur la positivité de la rénine et la négativité du CD99.

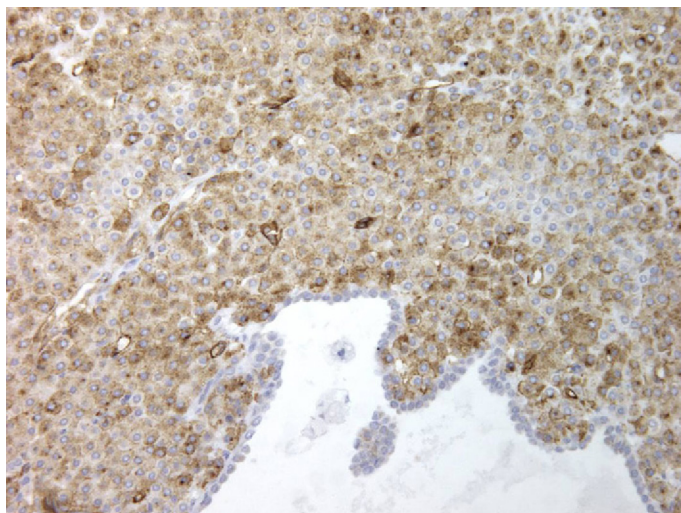


Figure 13.13 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire : marquage diffus avec l'anticorps anti-CD34.

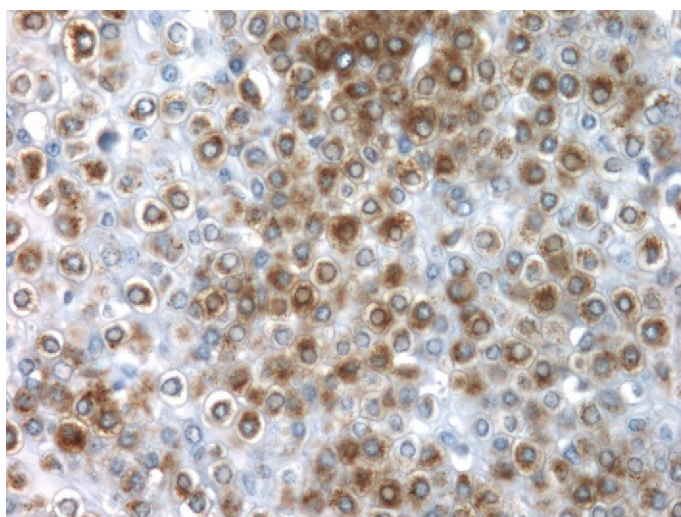


Figure 13.14 Tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire : marquage cytoplasmique avec l'anticorps anti-rénine (immunomarquage : Pr Bruneval, HEGP).

Un carcinome papillaire et un angiomyolipome peuvent être discutés. La morphologie cellulaire et l'étude immunohistochimique permettront de confirmer le diagnostic.

13.4.6 Évolution – pronostic

Il s'agit d'une tumeur de bon pronostic considérée comme bénigne, seul un cas d'évolution métastatique pulmonaire a été rapporté.

Références

1. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. editors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of tumors. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Quinchon JF, Aubert S, Biserte J, Lemaitre L, Gosselin B, Leroy X. Primary atypical carcinoid of the kidney : a classification is needed. *Pathology* 2003;35:353–5.
3. Hansel DE, Epstein JI, Berbesu E, Fine SW, Young RH, Cheville JC. Renal carcinoid tumor : clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1539–44.
4. Aung PP, Kilian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney : morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. *Hum Pathol* 2013;44:873–80.
5. Jeung JA, Cao D, Selli BW, Clapp WL, Oliai BR, Parwani AV, et al. Primary renal carcinoid tumors : clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Hum Pathol* 2011;42:1554–61.
6. Yoo J, Park S, Jung LH, Jin KS, Kee KB. Primary carcinoid renal tumor arising in a mature teratoma of the kidney : a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:979–81.
7. Romero FR, Rais-Bahrani S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarett TW. Primary renal carcinoid tumors of the kidney. *J Urol* 2006;176:2359–66.
8. Kuroda N, Alvarado-Cabrero I, Sima R, Hes O, Michal M, Kinoshita H, et al. Renal carcinoid tumor : an immunohistochemical and molecular genetic study of four cases. *Oncol Lett* 2010;1:87–90.
9. Si Q, Dancer J, Stanton ML, Tamboli P, Ro JY, Czerniak BA, et al. Small cell carcinoma of the kidney : a clinicopathologic study of 14 cases. *Hum Pathol* 2011;42:1792–8.
10. Bartholow T, Parwani A. Renal primitive neuroectodermal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:686–90.
11. Risi E, Iacovelli R, Altavilla A, Alesini D, Palazzo A, Mosillo C, et al. Clinical and pathological features of primary neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma of the kidney. *Urology* 2013;82:382–6.
12. Kuroda N, Gotoda H, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, et al. Review of juxtaglomerular cell tumor with focus on pathobiological aspect. *Diagn Pathol* 2011;6:80–5.
13. Martin SA, Mynderse LA, Lager DJ, Cheville JC. Juxtaglomerular cell tumor. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001;116:854–63.
14. Kuroda N, Maris S, Monzon FA, Tan HP, Thomas A, Petersson FB, et al. Juxtaglomerular cell tumor : a morphological immunohistochemical and genetic study of six cases. *Hum Pathol* 2013;44:47–54.
15. Capovilla M, Couturier J, Molinie V, Amsellem-Ouazana D, Priollet P, Baumert H, et al. Loss of chromosomes 9 and 11 may be recurrent chromosome imbalances in juxtaglomerular cell tumors. *Hum Pathol* 2008;39:459–62.

14 Tumeurs du rein de l'enfant et de l'adolescent

Kidney tumors in children and adolescents

Aurore L'Herminé-Coulomb

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Netter, 75571 Paris cedex 12, France
mail : aureore.coulomb@trs.aphp.fr

Résumé

Le diagnostic des tumeurs du rein de l'enfant et de l'adolescent est réalisé par le pathologiste le plus souvent sur la pièce de néphrectomie totale après chimiothérapie néoadjuvante, plus rarement sur une biopsie à l'aiguille réalisée par voie postérieure en cas de présentations clinique ou radiologique inhabituelles. Elles sont représentées dans environ 85 % des cas par la tumeur de Wilms ou néphroblastome, tumeur embryonnaire maligne qui survient entre l'âge d'un et cinq ans. Cette tumeur peut se présenter sous des aspects très différents selon l'importance et le degré de maturation des trois contingents principaux : blastème, épithélium et stroma. Le néphroblastome est souvent développé à partir de restes néphrogéniques qui peuvent être difficiles à reconnaître. Le diagnostic repose sur un examen macroscopique et microscopique méticuleux en suivant les recommandations du protocole SIOP2001. Les immunomarquages et les marqueurs moléculaires n'apportent pas d'éléments diagnostiques en dehors de certaines tumeurs rénales autres que les néphroblastomes qui comportent une translocation spécifique. Les enfants porteurs d'un néphroblastome sont pris en charge dans le cadre de protocoles d'oncologie pédiatrique de la SFCE/SIOP impliquant les pathologistes à plusieurs niveaux (local, national, international), permettant de regrouper toutes les données anatomopathologiques dans les bases de données nationales et internationales de la SFCE/SIOP. Bien que le néphroblastome soit la tumeur du rein la plus fréquente de l'enfant, le pathologiste doit savoir reconnaître les autres tumeurs plus rares, bénignes ou malignes, dont le traitement est différent de celui du néphroblastome. Ces entités peuvent être difficiles à distinguer des néphroblastomes. Cela devrait inciter les pathologistes impliqués dans le diagnostic des tumeurs du rein de l'enfant joindre le groupe de relecture des tumeurs du rein de l'enfant et de l'adolescent.

Mots clés : Néphroblastome ; Tumeur de Wilms ; Rein ; Blastème ; Reste néphrogénique ; Sarcome à cellules claires du rein ; Tumeur rhabdoïde du rein ; Société française des cancers de l'enfant (SFCE) ; Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP)

Abstract

The diagnosis of kidney tumor in children and adolescents is obtained by the pathological examination of the nephrectomy specimen after preoperative chemotherapy or less frequently by the examination of a fine-needle biopsy in case of unusual clinical or radiological presentations. In about 85 % of cases, it is a Wilms tumor or nephroblastoma, a malignant embryonal tumor occurring in children between the age of 1 and 5 years. Nephroblastoma has different pathological patterns according to the proportion of the three main components : blastema, epithelium and stroma. In 30 % of cases, nephroblastoma is developed on a nephrogenic rest or nephroblastomatosis, which may be difficult to recognize. The diagnosis is based on meticulous gross and microscopic examinations according to the SIOP protocol. Immunostainings and molecular testings are usually not helpful except in cases of non-Wilms tumors characterized by known specific translocations. Children with nephroblastoma are treated according to the SFCE/SIOP protocols, involving pathologists at local, national and international levels to allow the centralization of pathological data in the SFCE/SIOP database. Pathologists should recognize non-Wilms tumors, benign or malignant, in order to adapt the treatment, which is different from Wilms tumor treatment. These non-Wilms tumors may be difficult to distinguish from Wilms tumors and represent a challenge for the pathologist. It should incite pathologists involved in the diagnosis of kidney tumors in children and adolescents to join the French pathologists group for kidney tumors in children and adolescents.

Keywords: Nephroblastoma; Wilms tumour; Kidney; Blastema; Nephrogenic rest; Clear cell sarcoma of the kidney; Rhabdoid tumor of the kidney; Société française des Cancers de l'Enfant (SFCE); Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP)

14.1 Généralités, contexte clinique, physiopathogénèse

Pour comprendre et interpréter correctement une tumeur du rein de l'enfant, les principaux mécanismes du développement rénal et de l'anatomie normale du rein doivent être connus.

Une crête longitudinale du mésenchyme primitif, située juste à côté des somites latéralement, appelée crête urogénitale, va apparaître chez l'embryon. Sa partie crâniale va être à l'origine du pronéphros, structure transitoire dont la partie proximale va former le canal mésonéphrotique ou canal de Wolff. Le mésonéphros va former une série de petits cordons qui vont former des tubes qui vont communiquer avec le canal mésonéphrotique. Chaque tube va recevoir une branche de l'aorte pour former un glomérule. Cette première néphrogenèse se développe de la région crâniale vers la région caudale. Le mésonéphros va ensuite régresser, mais être à l'origine d'une structure tubulaire rudimentaire paraovarienne chez la fille et de composants du système des canaux excréteurs du testicule chez le garçon. Le métanéphros (ou blastème) va être à l'origine des reins définitifs. Au jour 28 de développement, le canal mésonéphrotique va être à l'origine du bourgeon urétéral à sa partie postérieure et caudale. L'induction réciproque de facteurs de signalisation entre le bourgeon urétéral et le blastème du métanéphros va être à l'origine du développement des deux reins. Le facteur essentiel est Glial Cell line-derived Neurotrophic Factor (GDNF), produit par le blastème métanéphrique et son récepteur, Rearranged

during Transfection (RET), exprimé par le bourgeon urétéral. Le blastème métanéphrique va être à l'origine des néphrons et du stroma du rein, le bourgeon urétéral à l'origine des canaux collecteurs, du système pyélocaliciel et de l'uretère. L'induction de PAX2 et WT1 dans le blastème métanéphrique va induire la transition mésenchyme-épithélium à l'origine de la formation des néphrons de la 8^e à la 34^e semaine de développement. Par des phénomènes d'élongation et de ramification des néphrons et du bourgeon urétéral, les reins vont se former, comportant chacun huit lobules. Cette architecture en lobule est bien visible chez l'enfant à la naissance, puis va progressivement s'estomper.

Ces différentes étapes sont bien reconnaissables sur des coupes histologiques de rein fœtal avec une architecture lobaire bien organisée, du blastème métanéphrique concentré à la périphérie de la corticale et des néphrons dont les premiers formés se trouvent à la jonction cortico-médullaire. À la naissance, à terme, la néphrogenèse est terminée ; le blastème n'est plus visible. Il y a environ un à deux millions de néphrons par rein. Les différents segments du néphron ont une composition antigénique différente, ce qui permet de les caractériser par des techniques d'immunomarquage. WT1 est exprimé par le blastème métanéphrique et l'épithélium glomérulaire.

Le rein est entouré d'une capsule adhérente aux néphrons sous-jacents. La capsule est entourée par du tissu adipeux qui est recouvert par une condensation de tissu conjonctif rétropéritonéal appelé fascia de Gérota. Le sinus rénal, localisé à la partie médiane du rein, dans sa partie concave, est une région très importante à examiner pour évaluer l'extension tumorale locale. Le sinus contient les voies pyélocalicielles, les vaisseaux principaux et les filets nerveux, entourés par un tissu conjonctif richement vascularisé en continuité avec la graisse périrénale. Au niveau du sinus, il n'y a pas de capsule séparant le rein de la graisse périrénale.

Les tumeurs du rein de l'enfant sont différentes de celles de l'adulte et sont résumées dans le [Tableau 14.1](#).

La tumeur de Wilms ou néphroblastome atteint un enfant sur 10 000 et représente 6 à 7 % des tumeurs malignes de l'enfant, correspondant en France à une centaine de nouveaux cas par an et représentant environ 85 % des cancers atteignant le rein de l'enfant, surtout observés entre un et cinq ans. L'incidence en Afrique est plus élevée alors qu'elle est plus faible en Asie. C'est une tumeur embryonnaire maligne dérivée du blastème métanéphrique qui reproduit l'histologie du rein en développement. La tumeur a une croissance très rapide.

Dans environ 10 % des cas, le néphroblastome s'observe dans le cadre d'un syndrome de prédisposition, le plus souvent par mutation du gène *WT1* (syndromes WAGR et Denys-Drash) ou des anomalies de la région 11p15 (syndrome de Beckwith-Wiedemann, hémihypertrophie) (Tableau 14.2). Il existe des formes familiales dans 1 % des cas. La plupart des néphroblastomes sont unilatéraux. Dans 5 à 7 % des cas, ils sont bilatéraux. Les formes bilatérales sont souvent associées à des restes néphrogéniques, s'observent chez des enfants plus jeunes et nécessitent une prise en charge spécifique pour épargner au maximum le tissu rénal pour éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale. Le néphroblastome peut avoir un développement exorénal et être alors difficile à reconnaître sur imagerie. Les formes extrarénales sont très rares, en situation inguinale ou juxtagonadique.

Tableau 14.1 Classification des tumeurs du rein de l'enfant et de l'adolescent

	Âge de survenue (années)	Fréquence
Tumeurs néphroblastiques	1–5	85 %
Néphroblastome		
Restes néphrogéniques et néphroblastomatose		
Néphroblastome kystique partiellement différencié et néphrome kystique		
Tumeurs métanéphriques		
Adénome métanéphrique	5–18	Rare
Tumeur stromale métanéphrique	0–11	Rare
Adénofibrome métanéphrique	2–18	Rare
Néphrome mésoblastique congénital	0–1	5 %
Classique		
Cellulaire		
Mixte		
Sarcome à cellules claires	2–3	4 %
Tumeur rhabdoïde	0–2	2–3 %
Tumeurs épithéliales rénales de l'enfant	9–15	2–5 %
Carcinome papillaire		
Carcinome juvénile de la famille MiTF		
Carcinome médullaire du rein		
Carcinome à cellules chromophobes		
Carcinome à cellules hybrides		
Tumeurs rares		
Neuroblastome	1–5	Rare
Synoviosarcome	12–18	Rare
Ewing/pPNET	12–18	Rare
Tumeur desmoplasique à cellules rondes	12–18	Rare

Tableau 14.2 Principaux syndromes de prédisposition au néphroblastome

Gènes	Syndromes	Néphroblastome Risque	Néphroblastome Type	Reste néphrogénique
WT1 11p13	WAGR	30 %	Stromal	Intralobaire
	Denys-Drash	90 %	Stromal	Intralobaire
Région 11p15	Wiedemann- Beckwith	10 %	Blastémateux	Périlobaire
	Hémihypertrophie	10 %	Blastémateux	Périlobaire

Sur le plan clinique, il s'agit le plus souvent de la découverte d'une masse abdominale par les parents, plus rarement une douleur abdominale par rupture de la tumeur, une hypertension artérielle ou une hématurie. C'est l'imagerie par échographie,

examen tomodensitométrique et IRM, qui va montrer l'origine rénale de la tumeur, et apprécier l'extension de la tumeur en particulier dans le système veineux et l'aspect des ganglions lymphatiques. Il n'y a pas de marqueurs sériques spécifiques.

14.2 Macroscopie

La néphrectomie totale élargie est le plus souvent réalisée après la chimiothérapie néoadjuvante qui comprend quatre semaines de vincristine et actinomycine pour les formes non métastatiques. Chez les enfants âgés de moins de six mois, la chirurgie est réalisée en première intention en raison de la fréquence de tumeurs autres dans cette tranche d'âge, en particulier le néphrome mésoblastique congénital. Il n'y a habituellement pas d'indication à un examen extemporané. Le néphroblastome se présente comme une volumineuse masse ronde, bien délimitée du rein par une épaisse pseudocapsule (Figure 14.1). La tumeur est souvent très volumineuse, occupant presque tout le rein. Elle fait saillie en surface et déforme les contours du rein qui est difficile à orienter correctement. Pour déterminer le stade local, il est impératif de bien examiner la région du hile à la recherche d'une thrombose de la veine rénale, examiner les ganglions lymphatiques hilaires et réaliser un « encrage » de toute la périphérie de la pièce opératoire avant de réaliser le plan de coupe sagittal.



Figure 14.1 Jeune garçon de quatre ans. Néphrectomie totale élargie après chimiothérapie protocolaire montrant une tumeur déformant les contours du rein avec une pseudocapsule.

Sur le plan de coupe, la tumeur a un aspect très variable. Il est important d'évaluer le pourcentage approximatif des remaniements induits par la chimiothérapie qui apparaissent jaunes. Des remaniements hémorragiques en périphérie de la tumeur peuvent être présents en cas de traumatisme, rupture rétropéritonéale ou de chirurgie réalisée dans un contexte d'urgence en raison d'une anémie aiguë par saignement intratumoral. La présence d'un contingent kystique doit être notée ainsi que la présence de lésions à distance pouvant correspondre à des restes néphrogéniques (Figure 14.2). Des photographies d'excellente qualité sont indispensables. Surtout, de nombreux prélèvements cryopréservés à la fois du rein non tumoral et de la tumeur doivent être systématiquement réalisés pour la tumorothèque. Un plan de coupe complet de la tumeur est inclus avec une cartographie des blocs sur un schéma et/ou la photographie (Figure 14.3). Cela engendre la réalisation d'au moins une vingtaine de blocs tissulaires. Un double jeu de lames complet est réalisé d'emblée pour la relecture centralisée dans le cadre de l'étude SIOP2001 (Société internationale d'oncologie pédiatrique [SIOP]). Le pathologiste local doit suivre un protocole précis et compléter un formulaire F4 qui entrera dans la base de données du protocole SIOP2001 en cours. Ces données seront complétées par celles du pathologiste référent national (formulaire 15) et celles des pathologistes du panel international (formulaire F16) [1–4].

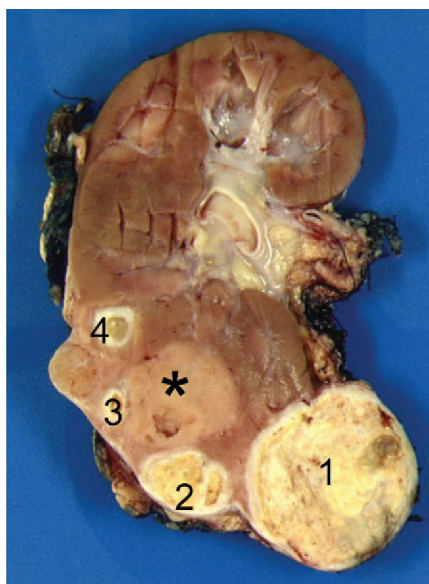


Figure 14.2 Jeune garçon de trois ans. Néphrectomie totale élargie montrant quatre néphroblastomes (1 à 4), bien limités par une épaisse capsule développés sur une néphroblastomatose (*).

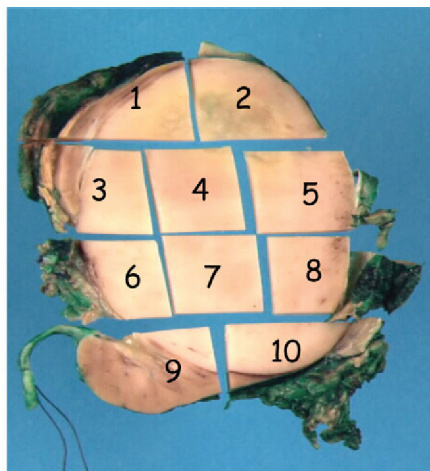


Figure 14.3 Enfant de trois ans. Volumineuse tumeur du rein ressemblant à un léiomyome, typique d'un néphroblastome stromal. Plan de coupe complet avec guide bloc selon le protocole SIOP2001.

14.3 Microscopie

Le néphroblastome comporte une grande diversité de types cellulaires, associant blastème, épithélium et stroma, réalisant souvent un aspect triphasique. La proportion relative de ces trois contingents et leur mode d'intrication sont très variables d'un cas à l'autre. Il peut y avoir des aspects biphasiques ou monophasiques. Des éléments hétérologues sont souvent présents, des rhabdomyoblastes ou un contingent cartilagineux ou osseux.

Le contingent blastématique reproduit le blastème métanéphrique du rein en développement.

C'est une prolifération de petites cellules rondes ou allongées, dense, avec une superposition nucléaire très évocatrice (Figure 14.4). Les noyaux ont une chromatine dense avec des nucléoles petits et des mitoses. Les cytoplasmes sont peu visibles. Ces cellules s'agencent de façon très variable : en serpent (serpentine), en nodule, avec un aspect palissadique des noyaux en périphérie des massifs (basaloïde) ou bien de façon diffuse. Il existe souvent des septa fibrovasculaires rappelant la desmoplasie de la tumeur desmoplasique à cellules rondes, tumeur abdominale à cellules rondes observée chez des enfants plus âgés, pouvant exceptionnellement être localisée au rein.

Le contingent épithélial est très fréquent. Il se présente sous forme de rosettes primitives, difficiles à distinguer du contingent blastématique (Figure 14.5). Il peut s'agir d'un contingent épithélial tubulaire ou papillaire qui reproduit les différents stades de la néphrogenèse, jusqu'à former des glomérules ressemblant au rein normal, mais dépourvus d'anses capillaires. Des éléments épithéliaux hétérologues peuvent être observés : épithélium mucineux et/ou malpighien. Le contingent stromal est très

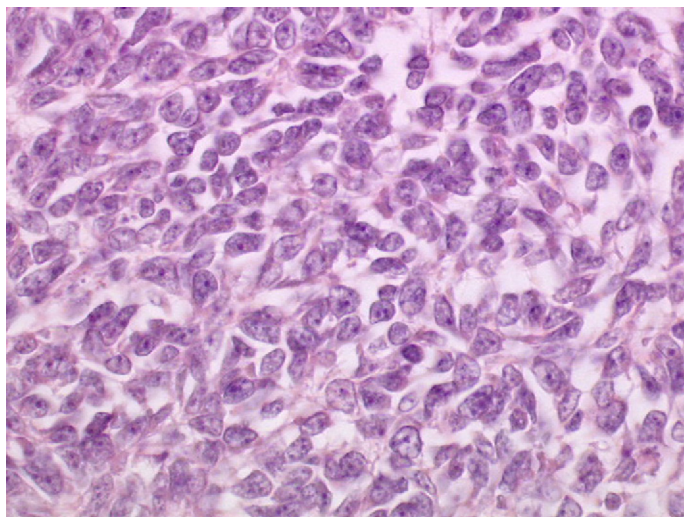


Figure 14.4 Tumeur à cellules rondes ou allongées, à noyaux superposés, à chromatine dense, caractéristique du blastème.

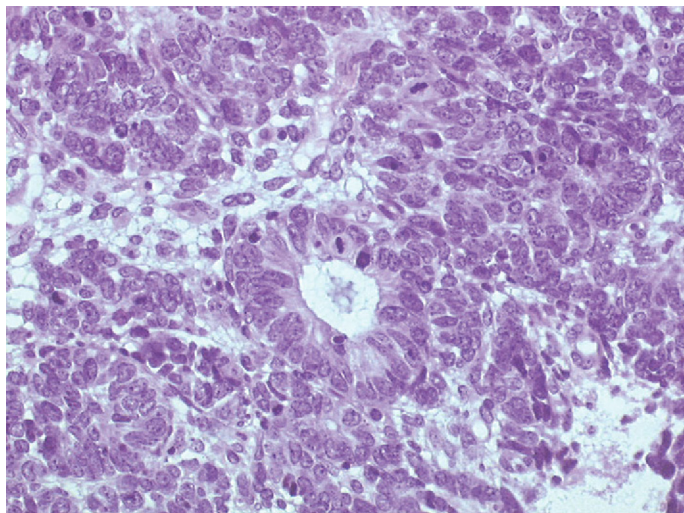


Figure 14.5 Différenciation épithéliale débutante au sein du blastème sous forme d'un tube (transition mésenchyme-épithélium).

variable, myxoïde ou à cellules fusiformes comme du tissu stromal embryonnaire. La présence de muscle lisse et/ou de muscle strié est très fréquente (Figure 14.6). Tous les types de différenciation stromale peuvent s'observer (tissu adipeux, cartilage, os), pouvant parfois rappeler un tératome mais dans le néphroblastome, il n'y a pas d'organisation organoïde.

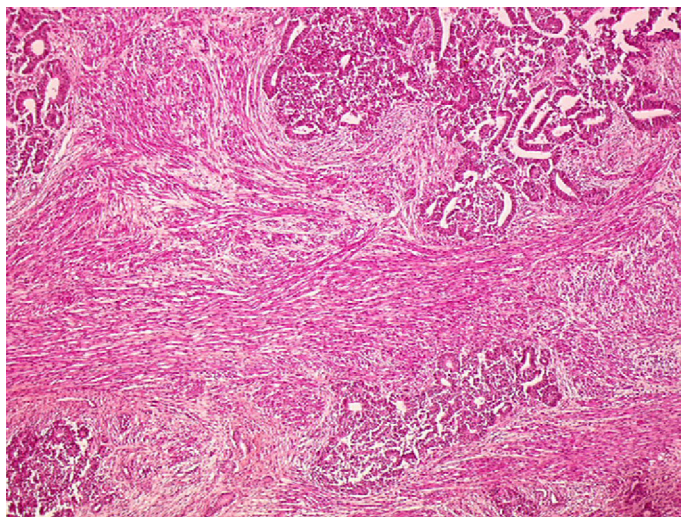


Figure 14.6 Contingent stromal d'un néphroblastome représenté par des rhabdomyoblastes intriqués au contingent épithélial.

Ce contingent est souvent associé aux deux autres contingents. Des éléments fibroblastiques condensés sous le contingent épithélial, rappelant la couche cambiale des rhabdomyosarcomes embryonnaires botryoïdes, peuvent aussi être présents. Une tumeur contenant uniquement un contingent stromal doit faire évoquer en priorité un autre diagnostic, en particulier un sarcome à cellules claires du rein ou un néphrome mésoblastique congénital.

La classification histopronostique actuelle repose sur l'évaluation du pourcentage de remaniements induits par la chimiothérapie sur un plan de coupe complet de la tumeur, d'une part, et sur l'évaluation des trois contingents, d'autre part ([Tableau 14.3](#)). Le plus souvent, il s'agit d'un néphroblastome de risque intermédiaire : type régressif (plus de deux tiers de remaniements post-chimiothérapiques), type épithélial (moins de deux tiers de remaniements post-chimiothérapiques et plus de deux tiers d'épithélium), type stromal (moins de deux tiers de remaniements post-chimiothérapiques et plus de deux tiers de stroma), type mixte (moins de deux tiers de remaniements post-chimiothérapiques et au moins 10 % de blastème). Les néphroblastomes de haut risque comprennent le néphroblastome de type blastématique (moins de deux tiers de remaniements post-chimiothérapiques et plus de deux tiers de blastème). L'autre tumeur de haut risque est le type anaplasie diffuse. L'anaplasie se définit par trois critères : mitoses multipolaires, noyaux volumineux (trois fois la taille des cellules tumorales de fond) et hyperchromatisme ([Figure 14.7](#)). L'anaplasie diffuse se reconnaît dès le faible grandissement. Elle porte le plus souvent sur le contingent blastématique et/ou épithélial, plus rarement sur le contingent stromal, et ne doit alors pas être confondue avec des remaniements dystrophiques des noyaux des rhabdomyoblastes multinucléés induits par la chimiothérapie. C'est un élément très péjoratif témoignant d'une chimiorésistance de la tumeur et nécessitant des protocoles de chimiothérapie

Tableau 14.3 Classification histopronostique SFCE/SIOP du néphroblastome

Chimiothérapie préopératoire (âge > 6 mois)	Chirurgie première (âge < 6 mois)
Tumeurs de bas risque Néphroblastome kystique partiellement différencié CPDN Néphroblastome complètement nécrotique	Tumeurs de bas risque Néphroblastome kystique partiellement différencié CPDN
Tumeurs de risque intermédiaire Néphroblastome-type épithélial Néphroblastome-type stromal Néphroblastome-type mixte Néphroblastome- type régressif Néphroblastome-type anaplasie focale	Tumeurs de risque intermédiaire Néphroblastome non anaplasique et variants Néphroblastome-type anaplasie focale
Tumeurs de haut risque Néphroblastome-type blastémateux Néphroblastome-type anaplasie diffuse	Tumeurs de haut risque Néphroblastome-type anaplasie diffuse

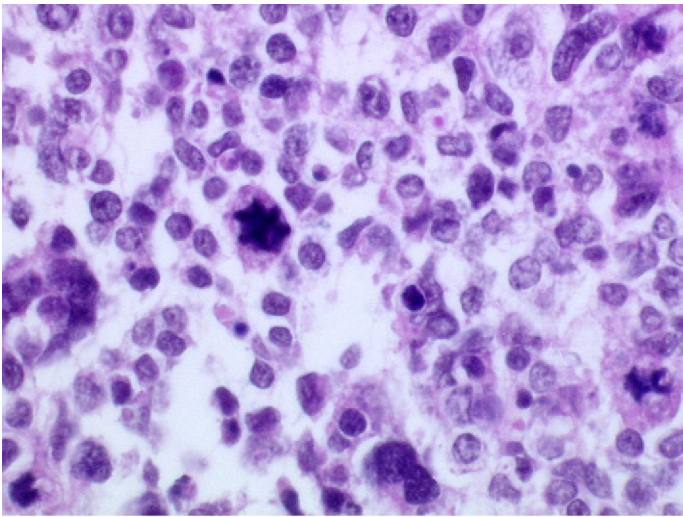


Figure 14.7 L'anaplasie est définie par trois critères : mitoses multipolaires, noyaux mesurant plus de trois fois la taille des noyaux des cellules tumorales de fond et hyperchromatisme.

très agressifs. Lorsque l'anaplasie reste focale, la tumeur est classée dans le groupe des tumeurs de risque intermédiaire [5].

Les tumeurs de bas risque sont représentées par le type complètement nécrotique (100 % de remaniements post-chimiothérapiques, 0 % de cellules tumorales viables) et le néphrome kystique partiellement différencié (CPDN) [6]. Le CPDN est une tumeur unique, bien limitée, souvent volumineuse, très caractéristique sur la

macroscopie (Figure 14.8). Les septa entre les kystes sont fins, dessinant le contour des kystes, sans masse solide. Ces septa comportent des îlots de blastème ou des cellules peu différenciées. Il existe des formes de chevauchement avec le néphrome kystique dont les septa contiennent uniquement des éléments matures. Le néphrome kystique est une entité différente de la forme adulte et peut s'observer dans le cadre du syndrome de prédisposition DICER1.

Dans 30 % des néphroblastomes, des restes néphrogéniques et des lésions de néphroblastomatoses sont associés [7]. Le reste néphrogénique est la persistance anormale de cellules embryonnaires capables de se transformer en néphroblastome. Le terme néphroblastomatoses est défini par la présence de restes néphrogéniques diffus ou multiples.

Les restes néphrogéniques périlobaires sont localisés à la périphérie du lobule (Figure 14.9). Ils peuvent régresser ou proliférer, à l'origine de l'apparition d'un reste néphrogénique hyperplasique comportant du blastème et de l'épithélium, qui ne pourra pas être distingué d'un véritable néphroblastome sur une biopsie à l'aiguille. Le reste néphrogénique périlobaire hyperplasique a une forme oblongue, ovalaire, respectant le contour du rein alors que le néphroblastome est rond et déforme les contours du rein. Les restes néphrogéniques intralobaires sont situés au centre du



Figure 14.8 Enfant de deux ans. Volumineuse tumeur kystique occupant tout le rein, sans masse tissulaire solide, caractéristique d'un néphroblastome kystique partiellement différencié ou d'un néphrome kystique.

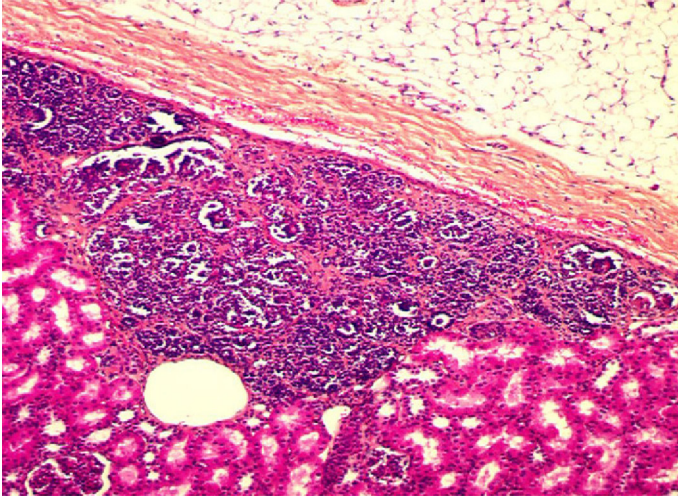


Figure 14.9 Persistance anormale de cellules embryonnaires sous la capsule du rein correspondant à un reste néphrogénique périlobaire.

lobule. Ils sont mal limités, mélangés au parenchyme rénal normal (Figure 14.10). Ils sont souvent kystiques et sont constitués surtout de stroma avec du tissu adipeux et de l'épithélium. Il est souvent présent dans le sinus avec une extension dans les cavités pyélocalicelles où il a un aspect fibroépithélial botryoïde caractéristique. Il est toujours associé au néphroblastome de type stromal.

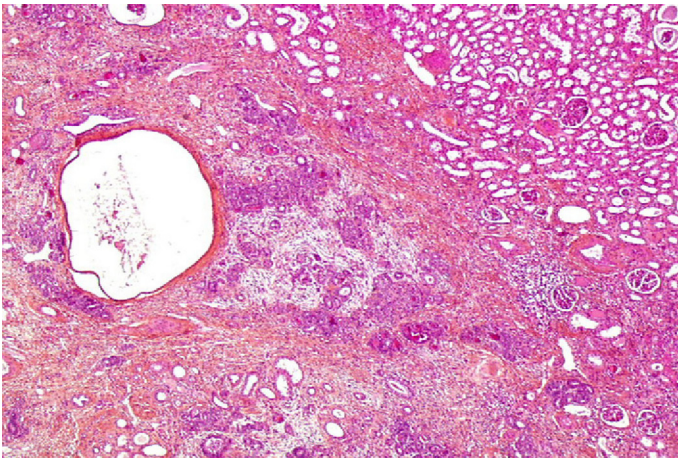


Figure 14.10 Reste néphrogénique intralobaire, mal limité, intriqué aux tubes rénaux normaux, kystique, avec du stroma, de l'épithélium et du tissu adipeux.

L'évaluation du stade local par le pathologiste est indispensable pour la prise en charge du traitement après la chirurgie. Il est important de bien examiner le sinus, les vaisseaux, les ganglions lymphatiques et les marges de résection encrées pour évaluer le stade local ([Tableau 14.4](#)). Le stade 1 correspond à une tumeur localisée au rein, le stade 2 à une tumeur ayant dépassé les limites du rein, mais d'exérèse complète. Il s'agit d'une extension par des cellules tumorales viables dans le sinus, les vaisseaux du sinus ou de la graisse périrénale ou périhilaire ([Figure 14.11](#)). Le stade 3 correspond à une tumeur dont l'exérèse est incomplète, authentifiée par la présence de cellules tumorales viables ou de remaniements post-chimiothérapiques au contact de l'encre ou bien une métastase ganglionnaire ou encore un thrombus tumoral dans la veine rénale ou la veine cave dont l'exérèse est incomplète ([Figure 14.12](#)).

Tableau 14.4 Stades clinique et histologique des tumeurs du rein de l'enfant

Stade 1	Tumeur limitée au rein ou cernée par une pseudocapsule si elle est située en dehors des contours du rein et d'exérèse complète <i>La présence de tumeur nécrosée ou de remaniements post-chimiothérapiques dans le sinus ou dans les tissus en dehors du rein ne sur-stade pas la tumeur après chimiothérapie préopératoire</i> Vaisseaux du sinus rénal non envahis Pas de tumeur sur les berges encrées
Stade 2	Tumeur complètement réséquée Pas de tumeur sur les berges encrées Tumeur s'étendant au-delà du rein, mise en évidence par un des critères suivants : – dépassement de la capsule rénale – invasion tumorale étendue dans le sinus rénal – extension de la tumeur dans les vaisseaux du sinus
Stade 3	Tumeur résiduelle à l'examen macroscopique ou microscopique dans l'abdomen mise en évidence par : – une ou plusieurs métastases ganglionnaires dans l'abdomen ou le pelvis – implant tumoral à la surface du péritoine – tumeur présente sur les berges chirurgicales encrées – tumeur d'exérèse incomplète en raison d'une infiltration locale des structures vitales de voisinage – rupture tumorale peropératoire – tumeur retirée en plusieurs fragments – tumeur ayant fait l'objet d'une biopsie par voie chirurgicale ou avec une aiguille de gros calibre ou une biopsie de fin calibre mais par voie antérieure
Stade 4	Métastases par voie hématogène (poumon, foie) Métastases ganglionnaires en dehors de la région abdominopelvienne
Stade 5	Atteinte rénale bilatérale au diagnostic

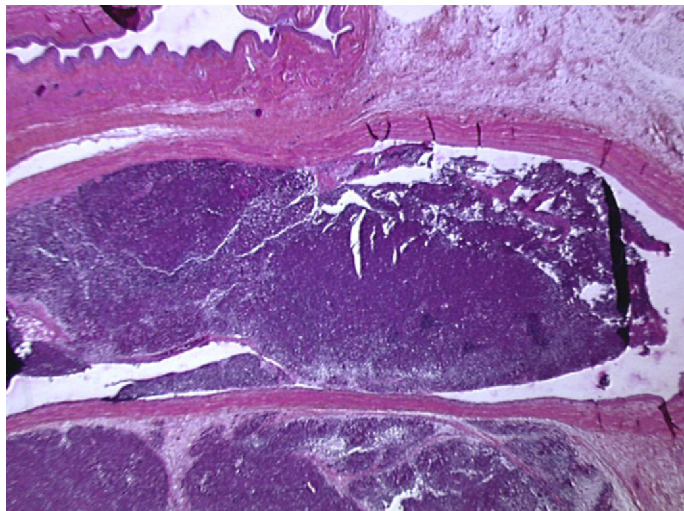


Figure 14.11 Thrombose tumorale viable dans la veine rénale hilare.

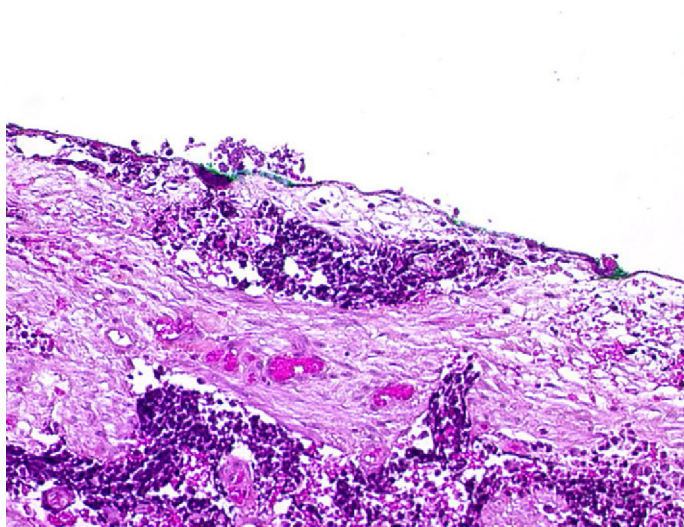


Figure 14.12 Tumeur viable sur la berge chirurgicale (stade 3).

14.4 Techniques complémentaires

Le diagnostic du néphroblastome repose essentiellement sur une bonne analyse anatomo-pathologique. Les techniques d'immunohistochimie ont un rôle limité et peuvent parfois au contraire faire errer le diagnostic. Ces techniques peuvent être utiles lorsqu'une biopsie à l'aiguille est réalisée en raison d'une présentation clinique inhabituelle (âge

supérieur à cinq ans) ou d'un aspect inhabituel en imagerie. Dans cette situation, il faut garder à l'esprit que la biopsie ne peut pas faire la différence entre un reste néphrogénique hyperplasique et un néphroblastome.

Le blastème exprime dans tous les cas le CD56, qui est très sensible mais très peu spécifique, la vimentine et la NSE. La desmine et les cytokératines peuvent être focalement positives. Le blastème peut exprimer WT1 de façon nucléaire mais pas dans tous les cas. WT1 est aussi exprimé par la tumeur desmoplasique à cellules rondes. En cas d'anaplasie diffuse, la tumeur exprime p53, mais de façon inconsistante. Contrairement à beaucoup de tumeurs pédiatriques, il n'existe pas à ce jour de marqueurs moléculaires pour le diagnostic du néphroblastome.

14.5 Diagnostics différentiels

Le néphroblastome doit être distingué des autres tumeurs rénales pédiatriques telles que le néphrome mésoblastique congénital (ancienne tumeur de Bolande), le sarcome à cellules claires du rein, la tumeur rhabdoïde du rein, les tumeurs épithéliales ainsi que des tumeurs embryonnaires pédiatriques des tissus mous qui s'observent exceptionnellement dans le rein comme le neuroblastome, le synoviosarcome, les tumeurs neuroectodermiques de la famille Ewing/pPNET et la tumeur desmoplasique à cellules rondes.

Les autres tumeurs rénales représentent moins de 15 % des cancers du rein de l'enfant correspondant à environ 15 nouveaux cas par an en France.

Ces tumeurs sont hétérogènes et n'ont pas le même pronostic que la tumeur de Wilms. L'âge au diagnostic est souvent un élément important pour le diagnostic différentiel.

Certaines restent très pédiatriques comme les tumeurs rhabdoïdes ou les sarcomes à cellules claires, d'autres se rapprochent de la forme adulte comme les carcinomes. Bien connaître les caractéristiques de ces tumeurs est très important car le succès actuel du traitement des tumeurs de Wilms de l'enfant passe par une chimiothérapie première, qui n'a pas d'intérêt dans les autres rares cancers du rein de l'enfant.

14.5.1 Néphrome mésoblastique congénital

C'est une tumeur stromale bénigne du nourrisson qui apparaît dans 90 % des cas avant l'âge d'un an, avec un âge moyen de deux mois. Elle peut être découverte en période anténatale et/ou à la naissance devant une masse abdominale, un hydramnios ou un accouchement prématuré. Le diagnostic est souvent évoqué en raison de l'âge et une chirurgie par néphrectomie totale première va être réalisée.

Sur le plan macroscopique, c'est une tumeur volumineuse, unique, ferme, mal limitée, non encapsulée. Des remaniements kystiques et hémorragiques sont fréquents. La tumeur est souvent près du hile et infiltre le sinus dans presque tous les cas.

Sur le plan histologique, le type classique et le type cellulaire, souvent intriqués, sont décrits. Le type classique mime une myofibromatose infantile, caractérisé par de longs faisceaux entrecroisés faits de fibroblastes ou myofibroblastes avec une vascularisation de type hémangiopéricytaire (Figure 14.13). La tumeur est très mal limitée

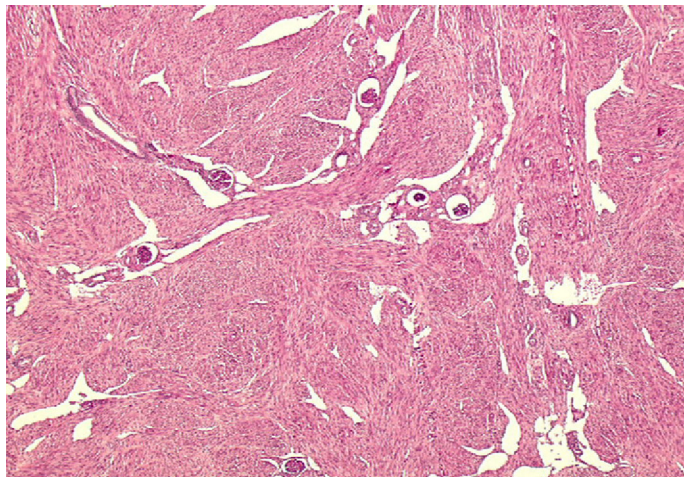


Figure 14.13 Tumeur du rein chez un nourrisson de deux mois. Prolifération de myofibroblastes disposés en longs faisceaux avec une vascularisation hémangiopéricytaire et des îlots de parenchyme rénal normal inclus dans la tumeur. Cet aspect est caractéristique d'un néphrome mésoblastique congénital.

en périphérie et forme des languettes qui vont s'insinuer dans le parenchyme rénal normal adjacent. Des petits nodules de cartilage ou de l'hématopoïèse extramédullaire peuvent s'observer dans la tumeur. Le type cellulaire ressemble au fibrosarcome congénital infantile. La tumeur est beaucoup plus dense, réalisant un aspect de tumeur à cellules rondes. Elle est bien limitée. L'architecture est diffuse et il existe une vascularisation abondante. Les noyaux sont volumineux mais non nucléolés. Dans la variante cellulaire, il existe une translocation (12 ;15), la même que celle observée dans le fibrosarcome congénital infantile. Les immunomarquages sont le plus souvent inutiles. Le traitement est uniquement chirurgical. Les récurrences sont observées dans 5 à 10 % des cas dans l'année suivant la chirurgie, en cas d'exérèse incomplète, le plus souvent dans le type cellulaire.

14.5.2 Sarcome à cellules claires du rein

C'est une tumeur mésenchymateuse maligne du rein, représentant 4 % des tumeurs rénales de l'enfant. Le pic d'incidence de l'âge correspond à celui du néphroblastome, entre deux et trois ans, avec une prédominance masculine. La particularité de cette tumeur est la localisation osseuse et cérébrale des métastases contrairement à la tumeur de Wilms où les métastases sont pulmonaires. Dans 30 % des cas, il existe des métastases ganglionnaires et dans 5 % des cas une extension dans la veine rénale.

Sur le plan macroscopique, la tumeur, unique, est volumineuse, envahissant tout le rein, bien limitée, sans véritable capsule, d'aspect myxoïde avec des kystes parfois nombreux.

La prolifération tumorale est constituée de cellules uniformes, denses dans certains secteurs et pouvant alors être confondues avec du blastème ou moins denses évoquant alors le contingent stromal d'un néphroblastome. Il existe des tubes rénaux normaux

inclus dans la tumeur, parfois en métaplasie embryonnaire, pouvant être confondus avec le contingent épithélial d'un néphroblastome (Figure 14.14). Les cellules tumorales sont disposées en nids et larges cordons séparés par des petits vaisseaux branchés régulièrement dispersés dans la tumeur rappelant la vascularisation du liposarcome myxoïde. Ces vaisseaux sont accompagnés de cellules septales, aux noyaux ondulés rappelant des cellules de Schwann. La matrice extracellulaire est souvent abondante. Les noyaux sont clairs, avec une chromatine fine, sans nucléoles, réalisant un aspect de « noyau vide » à l'origine du nom de cette tumeur. Il existe beaucoup de variantes histologiques pouvant rendre le diagnostic difficile : myxoïde, sclérosant, cellulaire, épithélioïde, palissadique, à cellules fusiformes, storiforme, anaplasique.

L'immunohistochimie n'est pas spécifique et montre que les cellules tumorales expriment la vimentine, la cytokératine étant exprimée par les tubes inclus dans la tumeur.

Une expression de l'EGF-R a été rapportée, mais ce marqueur ne semble pas spécifique. Une translocation (10;17) a été mise en évidence dans quelques cas.

Cette tumeur est classée dans la SIOP2001 comme une tumeur de haut risque nécessitant une chimiothérapie comprenant toujours de la doxorubicine, médicament qui a permis d'augmenter la survie de 30 à 70 % en particulier dans les stades 2 et 3.

14.5.3 Tumeur rhabdoïde du rein

Cette tumeur est très rare, mais très agressive. Elle représente 2 à 3 % des tumeurs pédiatriques rénales et apparaît chez des enfants très jeunes (80 % avant l'âge de deux ans, et 60 % avant l'âge d'un an). Elle est plus fréquente chez le garçon. Cette tumeur se

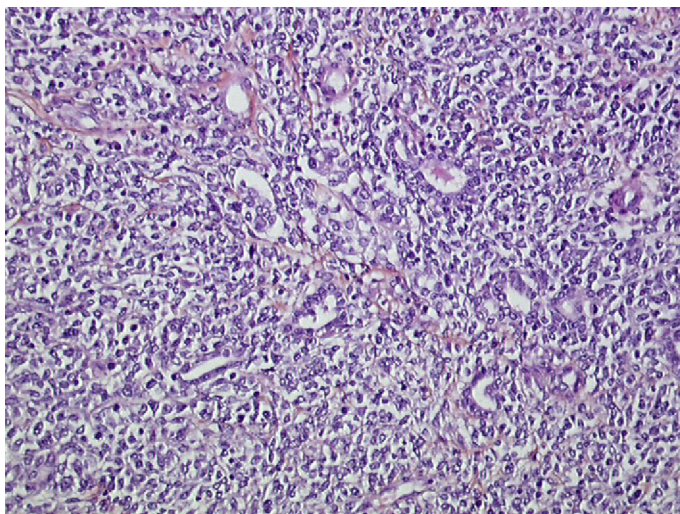


Figure 14.14 Jeune garçon de deux ans. Prolifération tumorale uniforme, dense, disposée en cordons séparés par un réseau de vaisseaux branchés avec des tubes inclus. Les cellules tumorales ont un noyau clair, « vide ». Cet aspect est caractéristique du sarcome à cellules claires du rein.

développe aussi au niveau cérébral (tumeur tératoïde rhabdoïde atypique [ATRT]) ou des tissus mous. Elle s'accompagne rapidement de métastases pulmonaires et hépatiques.

L'hématurie et l'hypercalcémie peuvent être des symptômes révélateurs de la maladie. À l'imagerie, il est difficile de faire la différence entre un néphroblastome et une tumeur rhabdoïde.

Sur le plan macroscopique, cette tumeur est bien limitée, pâle, uniforme, dépourvue de capsule, souvent profonde dans la médullaire, avec des nodules satellites.

La tumeur est constituée de plages de cellules tumorales monotones, non cohésives, au cytoplasme abondant et à limites cytoplasmiques nettes avec une inclusion intracytoplasmique correspondant à des filaments intermédiaires. Les noyaux sont volumineux avec une membrane nucléaire bien visible et un nucléole unique volumineux central (Figure 14.15). La tumeur est infiltrante avec des embolies vasculaires. Il existe plusieurs variantes, sclérosant, à cellules fusiformes, épithélioïde, lymphomatoïde, vasculaire, pouvant rendre le diagnostic difficile. Il faut bien examiner l'ensemble de la tumeur pour identifier un territoire ayant une morphologie rhabdoïde typique.

Sur le plan immunohistochimique, cette tumeur exprime fortement la vimentine, l'EMA, la cytokératine sous forme d'une boule intracytoplasmique, la desmine.

Surtout, il existe une perte d'expression du produit du gène *SMARCB1/hSNF5/INI1* qui peut être mise en évidence par immunohistochimie. Cette perte d'expression témoigne d'une inactivation biallélique du gène *SMARCB1/hSNF5/INI1* sur le chromosome 22 en q11.2 dans 80 % des cas. Il s'agit d'une délétion ou d'une mutation à l'état homozygote de ce gène suppresseur de tumeur.

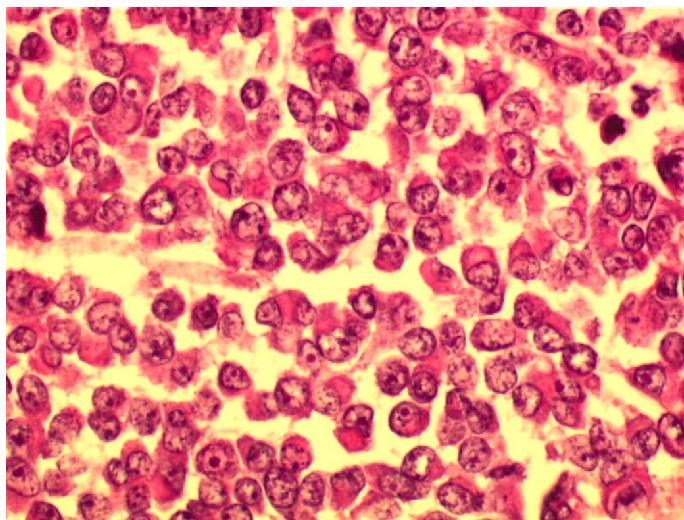


Figure 14.15 Jeune garçon d'un an. Les cellules tumorales sont dyscohésives, aux noyaux excentrés, ronds, à la membrane nucléaire très bien visible, au nucléole central volumineux, au cytoplasme contenant une inclusion éosinophile. Cet aspect est caractéristique d'une tumeur rhabdoïde du rein.

Le diagnostic posé, une imagerie cérébrale doit s'assurer de l'absence d'une deuxième localisation (ATRT). Les enfants qui présentent une tumeur rénale et une tumeur cérébrale ont le plus souvent une mutation germinale du gène *SMARCB1/hSNF5/INI1*.

Soit une biopsie rénale par voie postérieure a montré qu'il s'agissait d'une tumeur rhabdoïde et la chirurgie est faite d'emblée, soit la tumeur n'est pas évocatrice et une chimiothérapie, selon les recommandations européennes SIOP2001, est pratiquée. Le diagnostic est fait alors par le pathologiste sur la pièce opératoire. Il s'agit d'une tumeur de haut risque et les enfants seront traités selon les recommandations européennes du groupe sarcome EPSSG. La radiothérapie locale est systématiquement proposée dans les stades 2 et 3. Le pronostic de ces tumeurs est très réservé et la survie globale est de 20 à 40 % avec une particulière gravité chez les enfants de moins de six mois.

Il est important de différencier le néphroblastome d'autres tumeurs embryonnaires pédiatriques des tissus mous qui peuvent se développer exceptionnellement dans le rein.

14.5.4 Neuroblastome

Le neuroblastome, dans sa forme peu différenciée ou indifférenciée, pose rarement des problèmes de diagnostic différentiel avec le néphroblastome. Dans ces cas, ces tumeurs, à point de départ surrénalien, ont un développement intrarénal. La tumeur est associée à une augmentation des métabolites, des catécholamines, des calcifications à l'imagerie et à une mauvaise limitation de la tumeur.

Sur le plan macroscopique, le neuroblastome a un aspect hémorragique contrairement au néphroblastome. Sur le plan histologique, la présence d'un peu de substance neurofibrillaire avec des rosettes, l'architecture en nid, l'absence de capsule et le caractère infiltrant vont permettre de faire le diagnostic. Le neuroblastome, comme le néphroblastome, exprime le CD56 et la NSE. En revanche, l'expression de la tyrosine hydroxylase est spécifique du neuroblastome.

14.5.5 Synovialosarcome

Le synovialosarcome du rein est très rare. Il s'agit d'une tumeur de grande taille qui est le plus souvent monophasique, organisée en courts faisceaux de cellules fusiformes primitives avec des noyaux ovoïdes, superposés, rappelant le blastème. Un contingent kystique est fréquent. Les marqueurs épithéliaux sont le plus souvent négatifs. La tumeur exprime *bcl2* et n'exprime pas le CD34. Surtout, l'identification du transcrit des synovialosarcomes *t(X;18)* va confirmer le diagnostic avec certitude.

14.5.6 Tumeurs neuroectodermiques de la famille Ewing/pPNET primitives du rein

Les tumeurs neuroectodermiques de la famille Ewing/pPNET primitives du rein sont très rares. L'aspect est identique à celui observé dans les localisations osseuses. Il s'agit d'une tumeur mal limitée, à cellules rondes primitives, sans chevauchement

des noyaux, avec des pseudorosettes. Les cellules tumorales expriment de façon membranaire spécifique le CD99 et comportent la translocation (11;22) ou les autres variants caractéristiques de cette tumeur dont le pronostic est péjoratif.

14.5.7 Tumeurs métanéphriques

Ces tumeurs comprennent un spectre de tumeurs bénignes dérivées aussi du blastème métanéphrique : l'adénome métanéphrique, exclusivement constitué de cellules épithéliales, la tumeur stromale métanéphrique exclusivement constituée de stroma métanéphrique et l'adénofibrome métanéphrique qui comprend à la fois un contingent épithélial et stromal. Elles peuvent s'accompagner d'une polyglobulie, d'une hématurie et d'une hypertension artérielle.

L'adénome métanéphrique est le plus fréquent et peut s'observer chez l'enfant. Il s'agit d'une lésion petite, bien limitée. Sur le plan histologique, il n'y a pas de capsule. La tumeur est faite de cellules épithéliales régulières, uniformes avec des calcosphérites. Les noyaux sont réguliers et il n'y a pas de mitoses. Cette lésion ne doit pas être confondue avec un néphroblastome épithélial ni avec un carcinome rénal papillaire. Les critères diagnostiques sont l'absence de capsule, l'absence de nucléole et l'absence de mitoses.

La tumeur stromale métanéphrique ne comporte pas non plus de capsule et forme des languettes autour du tissu rénal normal. Elle s'observe à l'âge de deux ans. Sa localisation est centrale et présente souvent un contingent kystique. Il s'agit d'une prolifération à cellules fusiformes de densité très variable, formant des collerettes autour de tubes inclus dans la tumeur ou autour des vaisseaux. Des lésions d'angiodysplasie, caractérisées par une désorganisation et une transformation épithélioïde de la paroi musculaire lisse des artéioles intratumorales, sont très évocatrices. Des éléments hétérologues peuvent être observés ainsi qu'une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires.

L'adénofibrome métanéphrique associe les deux contingents. Le traitement en est l'exérèse chirurgicale. Exceptionnellement, des tumeurs malignes, néphroblastome de type épithélial ou carcinome rénal papillaire, peuvent se développer sur ces tumeurs.

14.5.8 Les tumeurs épithéliales du rein de l'enfant

Le carcinome rénal chez l'enfant représente 2 à 5 % des tumeurs pédiatriques rénales. L'âge moyen des enfants se situe entre 9 et 15 ans, ce qui est très différent de la moyenne d'âge des néphroblastomes qui est de trois ans. Comme chez l'adulte, cette tumeur se révèle plus fréquemment par une hématurie qui ne représente que 10 % des symptômes de découverte des néphroblastomes. Le carcinome rénal donne des métastases volontiers pulmonaires dans 20 % des cas chez l'enfant. La tumeur est rarement bilatérale ; il faut alors rechercher un syndrome de prédisposition pour lequel les gènes sont connus : Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, paragangliome familial, syndrome avec hamartomes.

L'imagerie montre une tumeur moins volumineuse que le néphroblastome avec de fréquentes calcifications.

Le carcinome rénal chez l'enfant peut se classer en deux catégories principales : le carcinome rénal papillaire, le plus fréquent, morphologiquement et génétiquement comparable à celui de l'adulte avec des trisomies des chromosomes 7 et 17 ; le carcinome rénal de type juvénile avec translocation impliquant les gènes de la famille *MiTF* qui présente le plus souvent une translocation en *Xp11* qui entraîne une fusion du gène du facteur de transcription *TFE3*. Il est caractérisé par une prolifération de cellules claires et une architecture papillaire ou en nids. Les cellules tumorales expriment le *CD10*, dans 50 % des cas la cytokératine et l'*EMA*. L'expression nucléaire de *TFE3* est constante. Cinq gènes de fusion intéressant *TFE3* ont été isolés. Un de ces transcrits de fusion, *ASPL-TFE3*, est identique à celui identifié dans les sarcomes alvéolaires des parties molles. Le carcinome rénal avec la translocation (6 ;11) semble moins agressif que le carcinome lié aux anomalies *Xp11.2*. Sur le plan morphologique, il existe une élaboration de matrice extracellulaire rappelant la membrane basale par les cellules tumorales, une expression de *HMB45* et *Melan A* et une expression nucléaire constante de *TFEB*.

D'autres carcinomes sont rapportés chez l'enfant : carcinome médullaire du rein, carcinome à cellules chromophobes, carcinome hybride entre oncocytome et carcinome à cellules chromophobes. Ils ont un aspect comparable à ceux de l'adulte.

Sur le plan thérapeutique, le diagnostic de carcinome rénal peut être fait préalablement chez l'enfant si l'aspect radiologique ou l'âge ont poussé à pratiquer une biopsie percutanée par voie postérieure permettant de porter le diagnostic. La chirurgie première par tumorectomie ou néphrectomie totale est alors réalisée. Un taux de survie entre 60 et 80 % est rapporté en l'absence de métastases et avec exérèse complète de la tumeur. Les thérapeutiques adjuvantes par chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité et font l'objet d'études complémentaires.

14.6 Évolution – pronostic

Actuellement en France, les enfants sont traités selon le protocole de la *SIOP2001* par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie. Le succès du traitement des tumeurs de Wilms passe par une chimiothérapie première, permettant de diminuer le nombre de ruptures peropératoires et de sélectionner les tumeurs de haut risque, chimiothérapie qui n'a pas d'intérêt dans les autres rares cancers du rein de l'enfant.

L'évolution de la prise en charge du néphroblastome est basée sur les résultats des études successives : *SIOP93-01* entre 1993 et 2001, *SIOP2001* depuis 2001. Le prochain protocole est en cours d'élaboration et devrait être présenté en 2014. Le pronostic de cette tumeur est bon avec une survie globale à dix ans supérieure à 85 % tous stades confondus.

Le traitement postopératoire dépend de deux critères : le type histologique et le stade d'extension locale [8,9].

À ce jour, les premiers résultats montrent qu'environ 10 % des patients de stade 1 ou 2 et 13 % des patients avec histologie de risque intermédiaire récidivent, voire décèdent. Les travaux actuels cherchent à identifier des marqueurs de mauvais pronostic : volume absolu de blastème et présence de marqueurs moléculaires à type

de perte d'hétérozygotie des régions 1p et 16q et gain de la région 1q [10–16]. Ces données devraient apparaître dans le prochain protocole.

14.7 Points forts

La tumeur du rein de l'enfant la plus fréquente est le néphroblastome.

Des restes néphrogéniques sont associés au néphroblastome dans 30 % des cas.

Un syndrome de prédisposition au néphroblastome est présent dans 10 % des cas.

Une tumeur du rein de l'enfant s'interprète toujours en fonction de l'âge.

Le reste néphrogénique hyperplasique et le néphroblastome peuvent avoir exactement le même aspect sur une biopsie à l'aiguille.

Devant une tumeur stromale pure, il faut rechercher des arguments pour un néphrome mésoblastique congénital (tumeur bénigne) ou un sarcome à cellules claires (tumeur de haut risque) avant de faire le diagnostic de néphroblastome stromal pur.

Le néphrome mésoblastique congénital est une tumeur bénigne du nourrisson très caractéristique dans sa forme classique ou mixte, plus difficile dans sa forme cellulaire.

Devant une tumeur épithéliale pure, trois diagnostics sont possibles : néphroblastome épithélial, carcinome papillaire du rein, adénome métanéphrique.

Deux tumeurs du rein de haut risque du jeune enfant ne doivent pas être confondues avec le contingent blastémateux d'un néphroblastome : le sarcome à cellules claires du rein, caractéristique de par sa vascularisation et l'aspect clair des noyaux, et la tumeur rhabdoïde dont l'aspect rhabdoïde des cellules tumorales peut être très focal.

Les immunomarquages sont peu utiles au diagnostic de néphroblastome. Une tumeur à cellules rondes avec superposition nucléaire et ébauche de différenciation épithéliale ou un aspect triphasique est un néphroblastome, surtout s'il existe des restes néphrogéniques.

Le néphroblastome exprime de façon presque constante le CD56 et de façon moins constante WT1.

Les immunomarquages et techniques moléculaires ont un rôle important pour les tumeurs autres que les néphroblastomes (non Wilms).

Depuis plusieurs années, les enfants avec une tumeur du rein sont pris en charge dans les protocoles européens successifs de la SIOP, menés en France par la Société française des cancers de l'enfant (SFCE), qui ont permis d'établir la classification histopronostique et la stadification actuelles. Depuis 2001, les enfants sont enregistrés dans le protocole SIOP2001, impliquant les pathologistes aux niveaux local, national et international. Un groupe de relecture des tumeurs du rein a été mis en place, ouvert à tous les pathologistes impliqués.

Références

1. Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman E. Protocol for the examination of specimens from patients with Wilms tumor (nephroblastoma) or other renal tumors of childhood. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1280–9.

2. Perlman EJ, Grosfeld JL, Togashi K, Boccon-Gibod L. Tumours of the urinary system and male genital organs. Nephroblastomas. Pathology and genetics. World Health Organization Classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Boccon-Gibod L. Pathological evaluation of renal tumors in children: International Society of pediatric oncology approach. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:243–8.
4. Vujanic GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms tumors (nephroblastoma): The international Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol* 2010;63:102–9.
5. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:317–23.
6. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, et al. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:183–90.
7. Fukuzawa R, Anaka MR, Heathcott RW, McNoe LA, Morison IM, Perlman EJ, et al. Wilms tumour histology is determined by distinct types of precursor lesions and not epigenetic changes. *J Pathol* 2008;215(4):377–87.
8. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:79–82.
9. Vujanic GM, Heams D, Bohoslavsky R, Leuschner I, de Kraker J, Sandstedt B. Non-viable tumor tissue should not upstage Wilms tumor from stage 1 to stage 2. A report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Pediatr Dev Pathol* 2008;23–8.
10. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable histology Wilms Tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7312–21.
11. Hing S, Lu YJ, Summersgill B, King-Underwood L, Nicholson J, Grundy P, et al. Gain of 1q is associated with adverse outcome in favorable histology Wilms tumors. *Am J Pathol* 2001;158:393–8.
12. Messahel B, Williams R, Ridolfi A, A'Hern R, Warren W, Tinworth L, et al. Allele loss at 16q defines poorer prognosis Wilms tumour irrespective of treatment approach in the UKW1-3 clinical trials; a Children's Cancer and Leukemia Group (CCLG) study. *Eur J Cancer* 2009;45:819–26.
13. Natrajan R, Williams RD, Hing SN, Mackay A, Reis-Filho JS, Fenwick K, et al. Array CGH profiling of favourable histology Wilms tumours reveals novel gains and losses associated with relapse. *J Pathol* 2006;210:49–58.
14. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Huxter N, Barker K, Hanks S, et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008;40:1329–34.
15. Williams RD, Al-Saadi Reem, Chagtai T, Popov S, Messahel B, Sebire N, et al. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in Wilms Tumor. *Clin Cancer Res* 2010;16:2036–45.
16. Williams RD, Al-Saadi R, Chagtai T, Popov S, Messahel B, Sebire N, Gessler M, Wegert J, Graf N, Leuschner I, Hubamk M, Jones C, Vujanic G, Pritchard-Jones K. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in Wilms Tumor. *Clin Cancer Res* 2010;16:2036–45.

15 Métastases rénales – tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes

Renal metastases and hematologic disease

Nathalie Rioux-Leclercq

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

Les tumeurs rénales métastatiques ou lymphomateuses sont rares mais dans certains cas de diagnostic difficile. Elles doivent être évoquées devant toute tumeur inhabituelle histologiquement ou en immunohistochimie.

Mots clés : Métastases rénales ; Lymphome rénal

Abstract

Renal metastases or renal lymphomas are rare and unusual tumors. Such tumors have to be diagnosed when histology and immunohistochemical profile are unusual.

Keywords: Renal metastases; Renal lymphoma

15.1 Les métastases rénales

Les métastases rénales ont été individualisées dans la classification OMS des tumeurs urologiques de 2004 [1,2]. L'incidence des métastases dans le rein est difficile à évaluer et provient de séries autopsiques : 7,6 à 12 % des patients ayant un cancer connu et qui ont été autopsiés présentaient une métastase rénale de leur cancer primitif. En cas de cancer connu et devant l'apparition d'une tumeur rénale, le risque d'avoir une métastase rénale du cancer connu est quatre fois plus important que celui de développer une tumeur rénale primitive [3]. Le mode de découverte est similaire à celui des tumeurs primitives rénales : douleur lombaire, hématurie, masse lombaire. Les métastases rénales sont plus fréquemment multiples et/ou bilatérales même si des formes uniques ont été décrites et elles n'évoluent que très rarement vers l'insuffisance rénale.

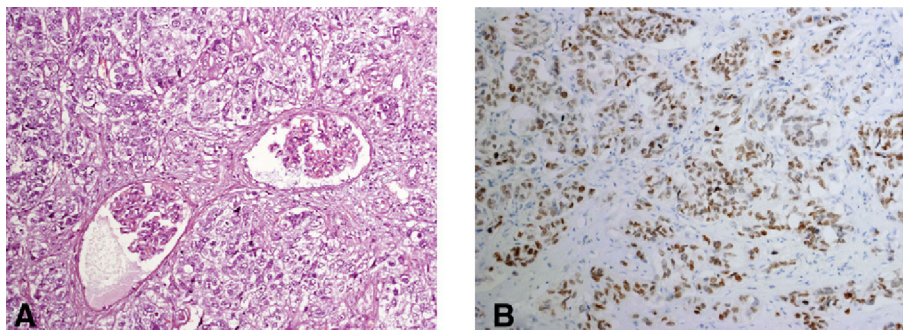


Figure 15.1 A. Métastase rénale d'un adénocarcinome bronchopulmonaire (HES $\times$ 200). B. Positivité de l'Ac anti-TTF1 au sein de cette métastase.

Les tumeurs qui métastasent plus volontiers au niveau du rein sont, par ordre de fréquence, les tumeurs du poumon (19,8 %) ([Figure 15.1](#)), du sein (12,3 %), du tube digestif (11 %) surtout l'estomac, le pancréas, l'œsophage, les voies biliaires et le côlon, puis plus rarement le mélanome cutané, les tumeurs du rein controlatéral, de la thyroïde, de l'ovaire, du col utérin, du testis (séminome majoritairement), de la prostate, de l'os et les tumeurs ORL.

Le diagnostic doit être évoqué quand :

- l'histologie et l'immunohistochimie ne sont pas celles d'une tumeur rénale primitive classique ;
- la tumeur infiltre entre les glomérules et les tubes ;
- il existe un antécédent de cancer même ancien [4,5].

Le diagnostic différentiel devra se faire avec surtout :

- un carcinome des tubes collecteurs ou de Bellini qui infiltre également entre les tubes et les glomérules, mais dans les carcinomes des tubes collecteurs, sont observés fréquemment un stroma collagène desmoplasique abondant, une architecture tubulaire prédominante complexe avec souvent des structures glandulaires et tubulaires anastomosées, des cellules très atypiques avec souvent un aspect en « clou de tapissier » et l'absence d'aspect évoquant un carcinome rénal ou urothélial [6] ;
- un carcinome urothélial. Les métastases rénales de carcinome urothélial sont exceptionnelles et il s'agit le plus souvent d'une infiltration du parenchyme rénal par contiguïté d'un carcinome urothélial du bassinot ou des cavités pyélocalicielles. Il faut alors multiplier les prélèvements au niveau des calices à la recherche d'une composante urothéliale papillaire ou de lésions de carcinome urothélial in situ ([Figure 15.2](#)) ;
- un carcinome rénal primitif folliculaire *thyroid-like* qui histologiquement est identique à la métastase d'un carcinome thyroïdien de type folliculaire ou vésiculaire, mais qui en immunohistochimie est CK7+ et négatif pour les Ac anti-TTF1 et thyroglobuline [6].

Enfin, les métastases rénales doivent être différenciées des cas de métastases dans un carcinome rénal primitif (majoritairement les carcinomes à cellules claires du rein) appelées dans la littérature *cancer to cancer metastases*. Pour porter ce diagnostic, il faut que les critères suivants soient réunis : présence de deux tumeurs histologiquement différentes provenant d'organes ou de tissus différents,

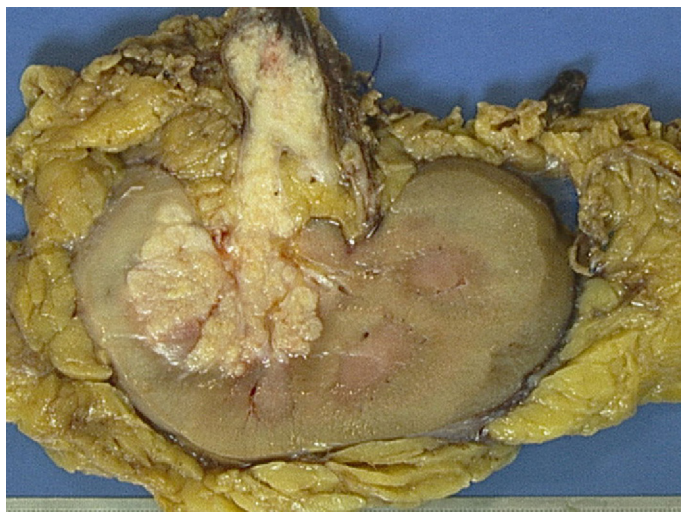


Figure 15.2 Carcinome urothélial urétéral envahissant par contiguïté le parenchyme rénal.

la tumeur hôte doit être une tumeur maligne, la métastase intratumorale doit avoir une croissance et une invasion intratumorale excluant l'extension par contiguïté ou par embolies tumorales et il ne peut s'agir de l'invasion lymphatique d'un ganglion [7]. Les tumeurs qui métastasent le plus souvent dans un carcinome rénal primitif sont celles provenant du poumon, de la prostate, de la thyroïde et du sein, le carcinome rénal étant toujours un carcinome à cellules claires (Figure 15.3). Le fait que ces métastases se localisent préférentiellement dans un carcinome rénal à

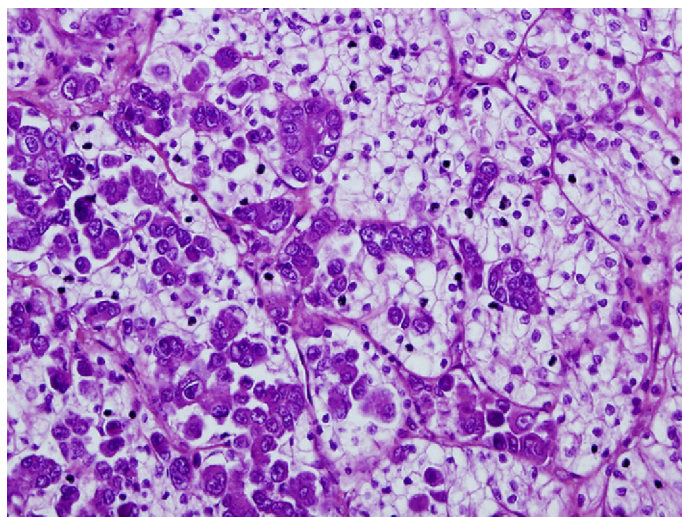


Figure 15.3 Métastase d'un carcinome mammaire dans un carcinome rénal à cellules claires (HES $\times 200$).

cellules claires peut s'expliquer par : le débit sanguin rénal élevé (1000 à 1500 ml/min/1,73 m²) avec un passage facilité des cellules tumorales dans les capillaires du rein, la néoangiogenèse des carcinomes à cellules claires très développée et le milieu de croissance favorable, les cellules tumorales claires étant riches en glycogène et en lipides avec un système immunitaire peu actif [2].

15.2 Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes

Les lymphomes secondaires s'observent fréquemment au niveau du rein à un stade avancé du lymphome. Les lymphomes primitifs du rein sont des lymphomes sans atteinte systémique associée. Une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature qu'il s'agisse de lymphomes de Hodgkin (LH) ou de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH). Ces tumeurs représentent moins de 0,5 % des tumeurs rénales et dans plus de la moitié des cas ont été considérées avant la chirurgie comme des carcinomes du rein. Il s'agit le plus souvent de LMNH de type B à grandes cellules, qui s'accompagnent dans 78,6 % des cas d'adénopathies rétropéritonéales, périaortiques ou à distance, mais il n'y a pas d'invasion vasculaire, en particulier d'emboles dans la veine rénale [8,9].

Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplant sont de loin les lésions hémato-logiques rénales les plus fréquentes (Figure 15.4). Ce sont des proliférations B, EBV-induites soit liées au donneur soit liées à l'immunosuppression [8]. Il y a des cas de LMNH diffus à grandes cellules B qui peuvent survenir après une greffe rénale, mais avec un risque faible de 0,44 % à dix ans de greffe [10].

Cliniquement, le diagnostic est évoqué devant des symptômes plus généraux à type de douleurs lombaires, hématurie, fièvre, perte de poids, HTA, insuffisance rénale, avec risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'hypercalcémie paranéoplasique [9]. L'aspect macroscopique correspond souvent à la présence de nodules multiples fermes blanchâtres avec foyers de nécrose ou d'hémorragie. Histologiquement, le

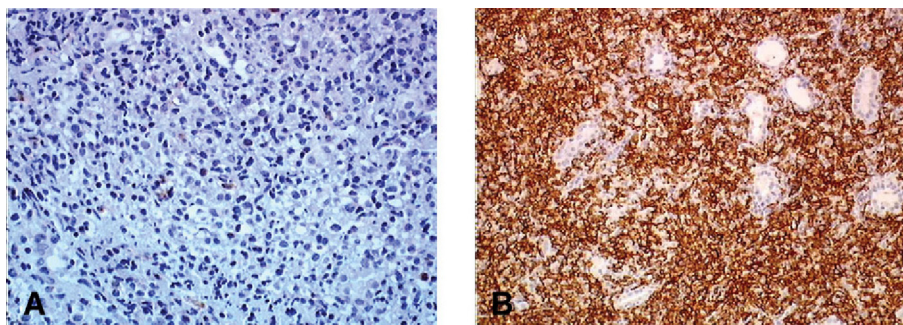


Figure 15.4 A. Syndrome lymphoprolifératif post-transplant rénal (Giemsa $\times 100$). B. Cellules positives pour l'Ac anti-CD20 signant la population B du syndrome lymphoprolifératif.

diagnostic différentiel doit se faire avec un carcinome peu différencié qui est évoqué avant l'immunohistochimie dans près d'un quart des cas.

Les LMNH, LH et syndromes lymphoprolifératifs doivent être évoqués devant toute tumeur rénale atypique d'autant plus qu'il existe des adénopathies régionales ou à distance sans invasion vasculaire et un contexte favorisant (transplantation, immunodépression...).

Des cas rares d'atteinte rénale de plasmocytome dans un contexte de myélome multiple, de leucémies aiguës myéloïdes, lymphoblastiques, mégacaryoblastiques, ou chroniques lymphocytiques ont été également rapportés dans la littérature. Le sarcome granulocytique, forme commune du sarcome myéloïde dans le rein, appartient à la famille des sarcomes myéloïdes qui peuvent survenir de novo ou dans le cadre d'une leucémie myéloïde ou d'une pathologie myéloproliférative ou d'un syndrome myélodysplasique [11].

15.3 Les points forts

- Les métastases au niveau du rein doivent être évoquées devant toute tumeur difficilement typable en histologie et en immunohistochimie qui n'évoque aucune tumeur rénale primitive ni carcinome urothélial.
- Quand la tumeur infiltre entre les glomérules et les tubes du rein.
- Avoir le contexte clinique et les antécédents du patient.

Références

1. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49:798–805.
3. Choi H, Noh T, Ham BK, Park JY, Shim KS, Bae JH. Metastatic squamous cell carcinoma of the kidney from cholangiocarcinoma. *World J Mens Health* 2012;30:198–201.
4. Wagle DG, Moore RH, Murphy GP. Secondary carcinomas of the kidney. *J Urol* 1975;114:30–2.
5. Belghiti D, Hirbec G, Bernaudin J, et al. Intraglomerular metastases. Report of two cases. *Cancer* 1984;54:2309–12.
6. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–89.
7. Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: best recipient of tumor-to-tumor metastasis. *Urology* 1987;30:35–8.
8. Chen L, Richendollar B, Bunting S, Campbell S, Zhou M. Lymphomas and lymphoproliferative disorders clinically presenting as renal carcinoma: a clinicopathological study of 14 cases. *Pathology* 2013;45:657–63.
9. Fu L, Lin J, Huang DY, Wang Z. Clinical analysis of non-Hodgkin lymphoma after renal transplantation. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2013;34:957–61.

10. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001;67:158–64.
11. Bagg MD, Wettlaufer JN, Willadsen DS, et al. Granulocytic sarcoma presenting as a diffuse renal mass before haematological manifestations of acute myelogenous leukemia. *J Urol* 1994;152:2092–3.

16 Pseudotumeurs rénales

Renal pseudotumors

Xavier Leroy

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie,
centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037

Lille, France

mail to : xavier.leroy@chru-lille.fr

Résumé

Dans le contexte du diagnostic d'une masse rénale, le pathologiste doit connaître la possibilité de lésions inflammatoires, infectieuses ou malformatives pouvant mimer une tumeur du rein. Les données cliniques et d'imagerie sont souvent évocatrices. Les étiologies les plus fréquentes sont : la pyélonéphrite xanthogranulomateuse, la tuberculose, les pseudotumeurs inflammatoires / tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, le syndrome hyper-IgG4 ou l'ectopie surrénalienne.

Mots clés : Pseudotumeur ; Pyélonéphrite xanthogranulomateuse ; Tuberculose ; IgG4 ; Ectopie surrénalienne

Abstract

The surgical pathologist must know that several inflammatory, infectious or malformative lesions may occur in the kidney, mimicking a renal tumor. Pre-operative clinical and radiological data are usually informative. Xanthogranulomatous pyelonephritis, tuberculosis, inflammatory pseudotumor / myofibroblastic inflammatory tumor, hyper-IgG4 syndrome or adrenal ectopia are the main etiologies.

Keywords: Pseudotumor; Xanthogranulomatous pyelonephritis; Tuberculosis; Hyper-IgG4; Adrenal ectopia

16.1 Pyélonéphrite xanthogranulomateuse

16.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathologie

Il s'agit d'une infection rénale, granulomateuse, chronique, destructrice, qui peut se présenter sous la forme d'une pseudotumeur rénale. Les patients sont habituellement des adultes, mais des cas pédiatriques sont décrits. Il existe une prédilection féminine, et un contexte de diabète ou d'immunodépression est souvent présent [1]. Cette réaction inflammatoire particulière est la conséquence d'infections à bactéries de type *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*... Le contexte clinique est évocateur, mais des formes pseudotumorales extensives peuvent mimer un carcinome rénal.

16.1.2 Macroscopie

Le rein est volumineux, siège d'une hydronéphrose avec dilation pyélocalicielle, des lithiases sont souvent présentes. On identifie un ou plusieurs nodules de coloration jaune ou orange avec parfois une nécrose centrale. Dans les formes étendues, une extension à la graisse périrénale ou à la surrénale est observée.

16.1.3 Microscopie

Les nodules pseudotumoraux sont constitués d'un infiltrat inflammatoire diffus polymorphe associant lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, histiocytes spumeux ainsi que des cellules géantes multinucléées (Figures 16.1 et 16.2). Une fibrose, de la nécrose abcédée et des cristaux de cholestérol sont présents [1]. Le parenchyme rénal adjacent est atrophique et inflammatoire.

16.1.4 Techniques complémentaires

Le CD68 et le CD163 marquent les histiocytes. On observe une négativité des cytokératines ainsi que de la desmine et de l'ALK.

16.1.5 Diagnostic différentiel

La présence de nombreux histiocytes vacuolisés et spumeux peut mimer un carcinome à cellules claires, mais l'absence de contingent épithélial véritable permet facilement de l'éliminer. Lorsqu'une réaction fibrosante intense est présente, il faudra écarter un carcinome sarcomatoïde sur l'absence d'atypies cytonucléaires dans les cellules fusiformes fibroblastiques et l'absence de contingent épithélial classique. Un sarcome à

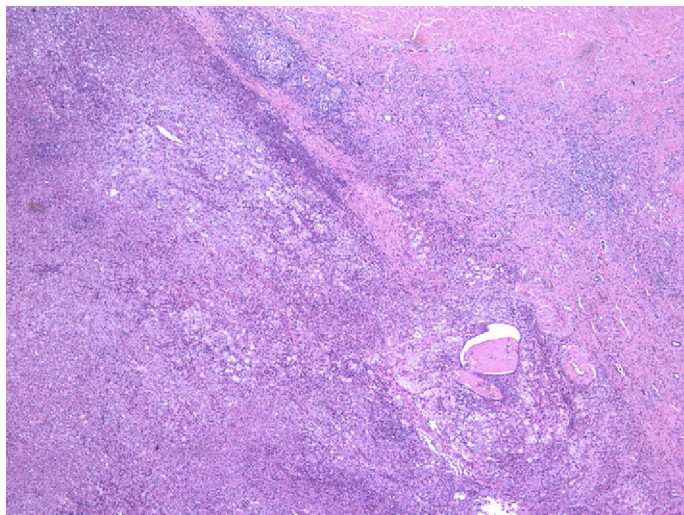


Figure 16.1 Pyélonéphrite xanthogranulomateuse : plage diffuse d'allure nodulaire composée d'éléments inflammatoires.

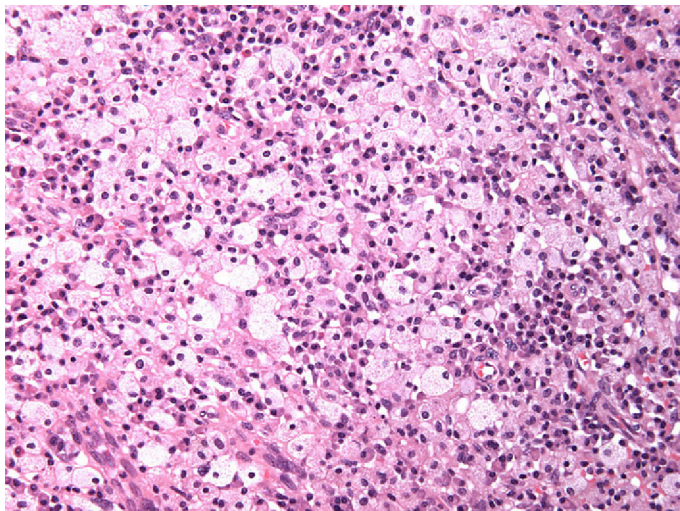


Figure 16.2 Pyélonéphrite xanthogranulomateuse : plage inflammatoire composée essentiellement d'histiocytes spumeux.

cellules fusiformes sera également facilement éliminé sur l'absence d'atypies sévères et d'activité mitotique marquée.

La malakoplakie est une forme d'inflammation chronique proche, on identifie la présence de nombreux histiocytes parfois épithélioïdes avec la présence de structures rondes calcifiées en cible : les corps de Michaelis-Guttman.

16.1.6 Évolution – pronostic

C'est une pathologie chronique destructrice pour laquelle une néphrectomie est souvent nécessaire. Un traitement antibiotique est aussi associé.

16.1.7 Autres pathologies infectieuses

Une tuberculose urinaire, une localisation de candidose profonde, d'aspergillose invasive ou un kyste hydatique peuvent se présenter de façon pseudotumorale [2–4]. Le contexte clinique, l'aspect microscopique (inflammation granulomateuse, caséum...), les colorations histochimiques (PAS, Ziehl, Grocott) et bien sûr les examens de microbiologie permettront de confirmer le diagnostic.

16.2 Pseudotumeur inflammatoire / tumeur myofibroblastique inflammatoire

16.2.1 Généralités – contexte clinique – physiopathologie

Il s'agit de lésions encore mal connues correspondant à une prolifération de cellules fusiformes fibroblastiques et myofibroblastiques pouvant morphologiquement mimer

un sarcome à cellules fusiformes [5]. Cette lésion peut être observée chez l'enfant comme chez l'adulte. La découverte est fortuite, ou par des douleurs, une hématurie ou une infection urinaire. La physiopathogenèse reste incertaine. Le rôle d'éléments infectieux bactériens ou viraux est suspecté, une origine auto-immune est parfois avancée. Cinquante à 60 % de ces tumeurs présentent des anomalies génétiques sur le bras court du chromosome 2 en p21-p23, spécifiquement un réarrangement en 2p23 intéressant le gène *ALK* [5–7]. Les réarrangements du gène *ALK* conduisent à une fusion avec d'autres gènes partenaires.

16.2.2 Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur lobulée ou multinodulaire ferme de coloration blanc-gris ou jaune. À la coupe, elle apparaît fasciculée. Elle mesure de 1 à 20 cm avec parfois des remaniements hémorragiques ou un aspect myxoïde gélatineux [5,6].

16.2.3 Microscopie

La tumeur est composée de cellules fusiformes fibroblastiques et myofibroblastiques, organisées en faisceaux au sein d'un stroma myxoïde ou collagénisé, parfois hyalinisé (Figures 16.3 et 16.4). Un contingent d'éléments inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes) est présent. La cellularité est parfois très marquée avec des faisceaux denses de cellules fusiformes éosinophiles avec quelques atypies cellulaires modérées (Figure 16.5). Les mitoses peuvent être nombreuses, mais sans mitoses anormales. On peut observer des cellules multinucléées ou d'allure ganglioneurale [5,6]. La nécrose est rare.

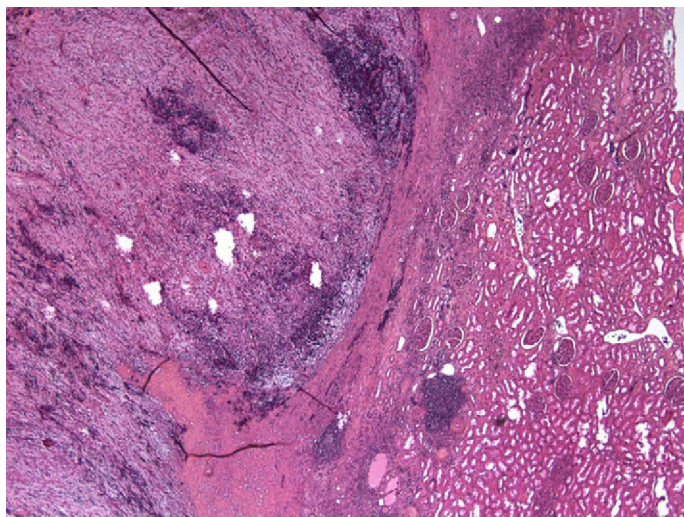


Figure 16.3 Pseudotumeur inflammatoire : tumeur nodulaire développée dans le parenchyme rénal.

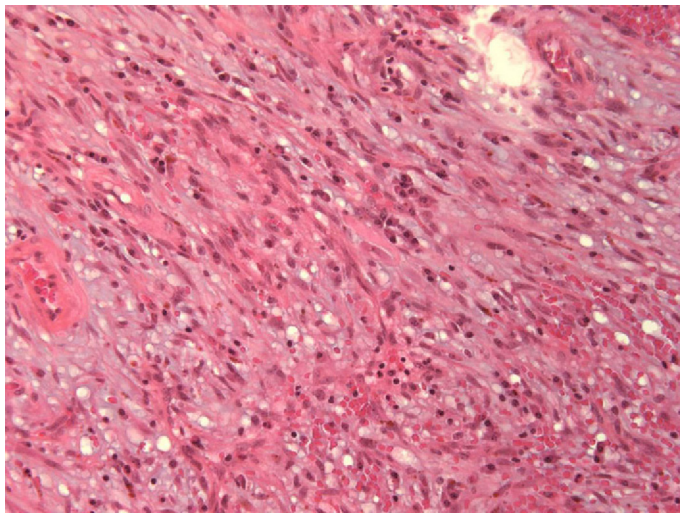


Figure 16.4 Pseudotumeur inflammatoire / tumeur myofibroblastique inflammatoire : lésion composée de cellules fusiformes et d'éléments inflammatoires dans un stroma myxoïde.

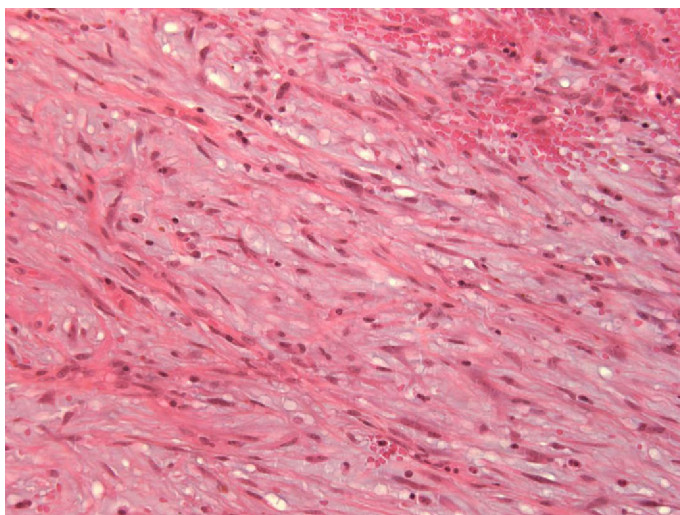


Figure 16.5 Pseudotumeur inflammatoire / tumeur myofibroblastique inflammatoire : cellules fusiformes non atypiques, éosinophiles d'allure myofibroblastique.

16.2.4 Techniques complémentaires

Les cellules sont marquées par la vimentine, l'actine muscle lisse, la desmine et fréquemment par les cytokératines, ce qui peut engendrer un diagnostic erroné de carcinome sarcomatoïde. On identifie un marquage par l'anticorps anti-ALK dans

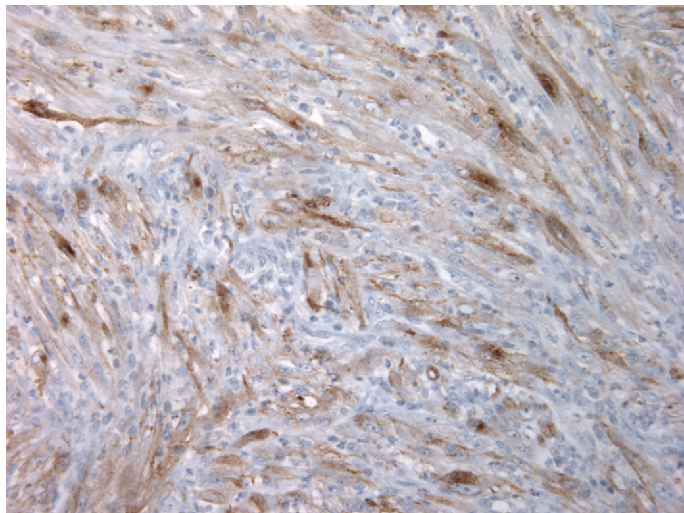


Figure 16.6 Tumeur myofibroblastique inflammatoire : marquage cytoplasmique diffus avec l'anticorps anti-ALK.

la moitié de ces tumeurs (Figure 16.6). Par technique FISH, on peut alors mettre en évidence un réarrangement du gène *ALK* [5–7].

16.2.5 Diagnostic différentiel

Un carcinome sarcomatoïde sera exclu sur l'absence d'atypies sévères, de nécrose tumorale extensive, de contingent épithélial à cellules claires conventionnel. En immunohistochimie, la positivité fréquente des cytokératines est trompeuse et c'est le marquage avec ALK qui pourra aider.

Un léiomyosarcome montre un pléomorphisme cellulaire et nucléaire plus marqué avec de la nécrose, des mitoses atypiques. En immunohistochimie, ALK est négatif.

Chez l'enfant, un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes devra être discuté. Mais la tumeur myofibroblastique n'exprime pas la myogénine à la différence du rhabdomyosarcome.

16.2.6 Évolution – pronostic

Il s'agit d'une lésion à risque de récurrence locale, mais l'évolution métastatique est exceptionnelle.

16.3 Pseudotumeur inflammatoire – maladie hyper-IgG4

16.3.1 Contexte clinique

La maladie hyper-IgG4 est une pathologie auto-immune, récemment individualisée et caractérisée par une fibrose associée à une infiltration de plasmocytes IgG4+ [8].

Dans le sérum des patients, on observe fréquemment une élévation des IgG4 supérieure à 135 mg/dL [8]. Le pancréas, les glandes salivaires et la région orbitaire sont les localisations préférentielles [8]. La localisation rénale est rare et se présente sous la forme d'un ou plusieurs nodules parenchymateux. Il s'agit de nodules corticaux ou de lésions diffuses pseudotumorales [9,10].

16.3.2 Macroscopie

La lésion est ferme, blanche, homogène avec des remaniements hémorragiques. La taille lésionnelle peut être supérieure à 8 cm [9,10].

16.3.3 Microscopie

On observe un infiltrat dense, à prédominance plasmocytaire, associé à des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles (Figures 16.7 et 16.8). Il existe également une fibrose storiforme et des lésions de veinulite oblitérante (Figure 16.9) [8–10].

16.3.4 Techniques complémentaires

En immunohistochimie, le nombre de plasmocytes IgG4+ requis est variable selon les organes. Sur biopsie, l'infiltrat plasmocytaire doit comporter plus de dix plasmocytes IgG4+ par champ au fort grossissement et/ou un rapport IgG4/IgG supérieur à 0,4 [8–10]. Sur pièce, le seuil exigé est de plus de 30 plasmocytes IgG4+ par champ à fort grossissement (Figure 16.10) [8].

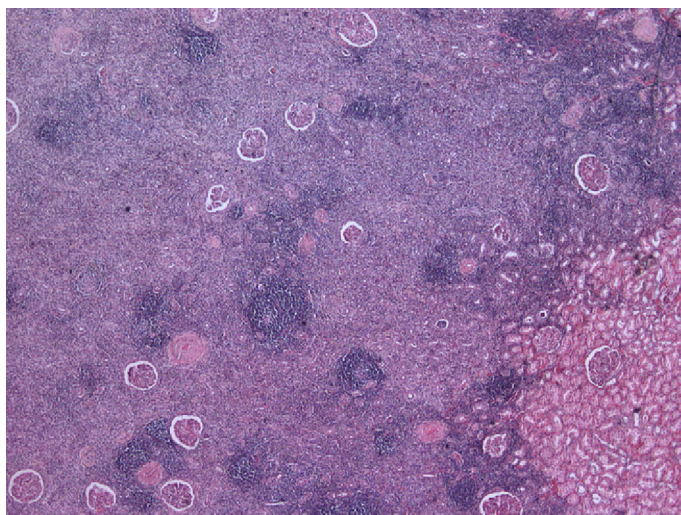


Figure 16.7 Localisation rénale d'un syndrome hyper-IgG4 : plage dense pseudotumorale composée d'éléments inflammatoires.

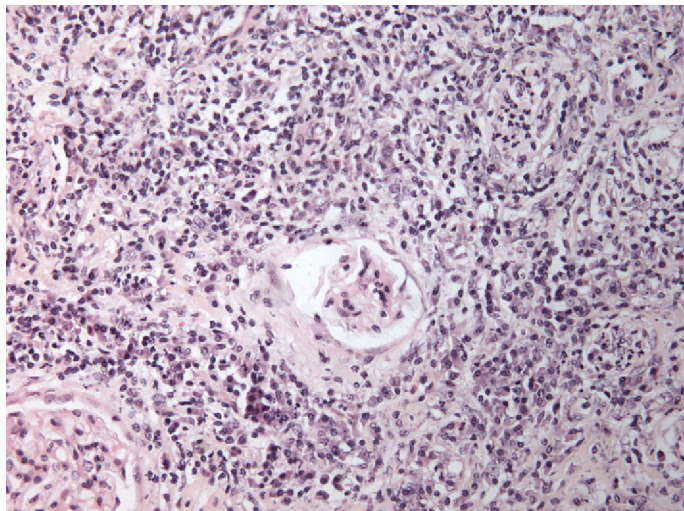


Figure 16.8 Localisation rénale d'un syndrome hyper-IgG4 : infiltrat inflammatoire à prédominance plasmocytaire.

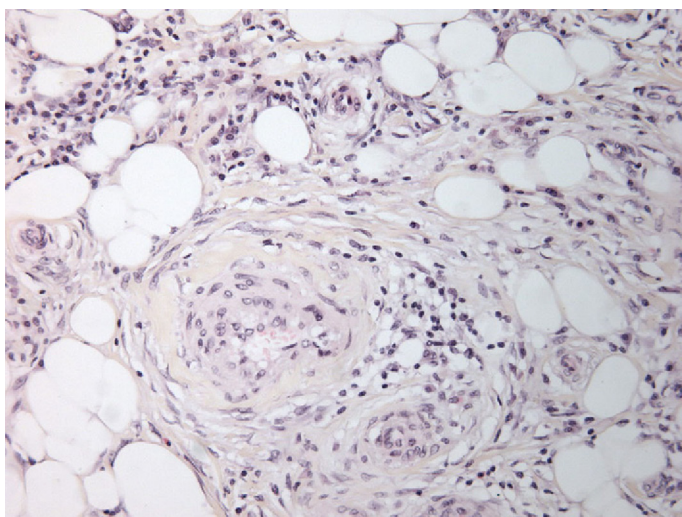


Figure 16.9 Localisation rénale d'un syndrome hyper-IgG4 : infiltrat inflammatoire et fibrose concentrique dans la graisse péri-rénale.

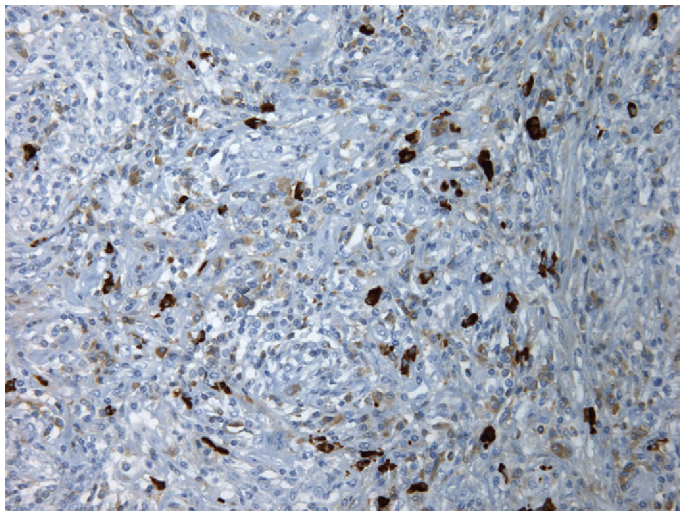


Figure 16.10 Localisation rénale d'un syndrome hyper-IgG4 : l'immunomarquage avec l'anticorps anti-IgG4 montre la présence de nombreux plasmocytes IgG4 + .

16.3.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic principal est une pyélonéphrite chronique infectieuse et une pseudotumeur inflammatoire. Les critères d'immunomarquage avec IgG4 permettent de faire la distinction.

16.3.6 Évolution – pronostic

Avec un traitement par corticothérapie, les lésions rénales peuvent régresser. Une récurrence est possible à l'arrêt du traitement.

16.4 Surrénale ectopique intrarénale et fusion adrénorénale

16.4.1 Généralités – contexte clinique

Du tissu surrénalien peut être observé dans le parenchyme rénal polaire supérieur. Il s'agit souvent de constatations autopsiques, mais occasionnellement ces hétérotopies peuvent mimer une tumeur du rein, notamment en examen extemporané d'une lésion rénale découverte fortuitement au cours d'un prélèvement multi-organes. Il s'agit soit d'une ectopie intrarénale ou d'une fusion adrénorénale. La découverte se fait chez des patients âgés de 35 à 75 ans [11].

16.4.2 Macroscopie

La lésion mesure de quelques millimètres mm à 2 cm, elle est de forme sphérique ou en croissant. Elle est solide ou kystique, le plus souvent située au pôle supérieur du rein, rarement à la partie moyenne [11].

16.4.3 Microscopie

L'ectopie surrénalienne se caractérise par un tissu surrénalien uniquement composé de corticale sans médullaire (Figure 16.11). Il n'y a pas de capsule. On identifie des nids de cellules claires microvacuolisées ou éosinophiles au contact direct du parenchyme rénal (Figure 16.12) [11]. Des tubules rénaux atrophiques entrappés sont

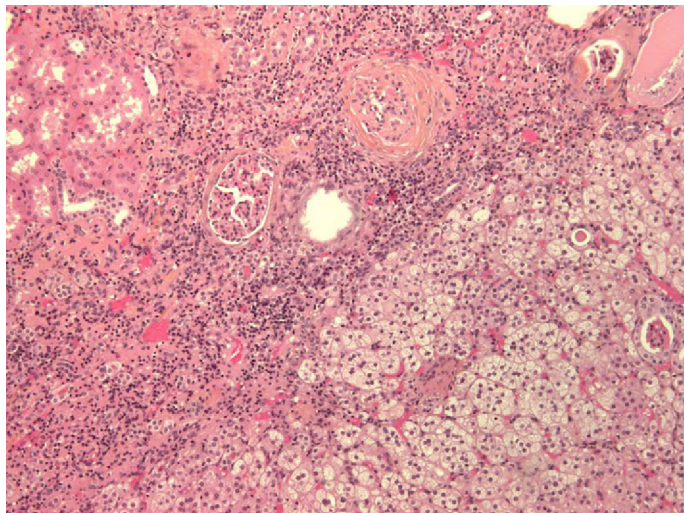


Figure 16.11 Ectopie adrénorénale : nodule intrarénal de tissu surrénalien.

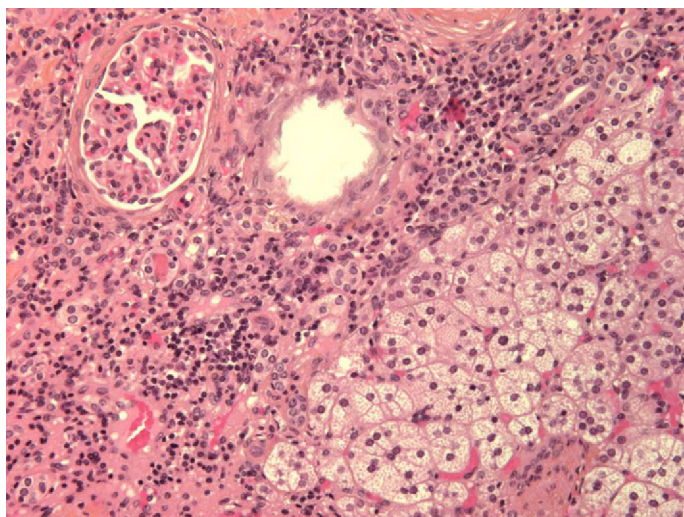


Figure 16.12 Ectopie adrénorénale : cellules spongiocytaires de la corticosurrénale avec un cytoplasme microbulleux vacuolisé à distinguer de l'aspect optiquement vide des cellules d'un carcinome à cellules claires.

présents. Dans les fusions adrénorénales, on observe une architecture surrénalienne préservée avec la corticale et ses trois zones.

16.4.4 Techniques complémentaires

En cas de doute avec un carcinome rénal, l'immunohistochimie montre une positivité de la calrétinine, de l'inhibine et de Melan A.

16.4.5 Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec un carcinome à cellules claires. En examen extemporané, le diagnostic peut être difficile. L'examen définitif permet de rectifier en montrant l'aspect caractéristique des cellules de la cortico-surrénale avec un cytoplasme micro-vacuolisé, spongieux et non pas optiquement vide. En cas de doute, un immunomarquage permettra de confirmer le diagnostic.

Références

1. Li L, Parwani AV. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:671–4.
2. Hammond NA, Nikolaidis P, Miller FH. Infectious and inflammatory diseases of the kidney. *Radiol Clin North Am* 2012;50:259–70.
3. Androulaki A, Paphthomas TG, Liapis G, Papaconstatinou I, Gazouli M, Goutas N, et al. Inflammatory pseudotumor associated with mycobacterium tuberculosis infection. *Int J infect Dis* 2008;12:607–10.
4. Di Benedetto A, Machione L, Ciccarello G, Mileto A, Inferriera A, Mucciardi G, et al. Isolated large hydatid cyst in the kidney of an elderly man. *Urology* 2012;79:47–8.
5. Cheng L, Foster SR, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Montironi R. Inflammatory myofibroblastic tumors of the genito-urinary tract single entity or continuum. *J Urol* 2008;180:1235–40.
6. Kapusta LR, Weiss MA, Ramsay J, Lopez-Beltran A, Srigley JR. Inflammatory myofibroblastic tumors of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:658–74.
7. Alquati S, Alessandra F, Bartoli V, Contini S, Corradi D. Low-grade myofibroblastic proliferations of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1117–28.
8. Despande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
9. Alkhasawneh AN, Allan RW. IgG4 inflammatory pseudotumor of the kidney. Case report. *Urology* 2012; 2012:919087.
10. Shoji S, Nakano M, Usui Y. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney. *Int J Urol* 2010;17:389–90.
11. Ye H, Yoon GS, Epstein JI. Intrarenal ectopic adrenal tissue and renal-adrenal fusion: a report of nine cases. *Mod Pathol* 2009;22:175–81.

17 Tumeurs rénales et insuffisance rénale chronique

Renal tumors and end-stage renal disease

Nathalie Rioux-Leclercq

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie
pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

En cas d'insuffisance rénale chronique, des carcinomes rénaux peuvent se développer dont les sous-types histologiques sont différents, parmi lesquels les plus fréquents sont : le carcinome rénal associé à la maladie kystique acquise, le carcinome à cellules claires et le carcinome papillaire du rein.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique ; Dialyse ; Tumeurs rénales

Abstract

In end-stage renal disease, different histologic subtypes of renal cell carcinoma can be observed, among them, the acquired-cystic disease-associated renal cell carcinoma, the clear cell renal cell carcinoma and the papillary renal cell carcinoma.

Keywords: End-stage renal disease; Dialysis; Renal tumors

17.1 Généralités

Le carcinome rénal, associé à la maladie kystique acquise (ACD-RCC), est la tumeur épithéliale maligne la plus fréquente survenant dans un contexte d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. Les tumeurs sont principalement diagnostiquées de façon fortuite lors de l'imagerie rénale de surveillance de l'IRC. Une période de plus de dix ans de dialyse est associée à un risque accru d'ACD-RCC [1,2].

17.2 Macroscopie

Les ACD-RCC se présentent comme des zones nodulaires entre les kystes rénaux, souvent bien limitées, d'aspect beige ou jaune, avec remaniements hémorragiques ou nécrotiques possibles. La multifocalité et la bilatéralité sont présentes dans

respectivement plus de 50 % et plus de 20 % des cas [3]. Le rein non tumoral est souvent kystique avec une atrophie corticale (Figure 17.1).

17.3 Histologie

L'ACD-RCC présente une architecture complexe acineuse, tubulaire, solide, alvéolaire, micro- ou macrokystique et/ou papillaire. Fréquemment, les massifs tumoraux peuvent être recreusés de petites lumières donnant un aspect cribriforme. Les cellules sont majoritairement à cytoplasme éosinophile, avec des noyaux arrondis à chromatine vésiculaire avec un nucléole souvent proéminent. Focalement, le cytoplasme peut être clair ou vacuolisé. De nombreux cristaux d'oxalate de calcium dissocient les cellules tumorales, ce qui permet de poser le diagnostic, mais certains cas n'en comportent pas (Figure 17.2). Il existe des cas rares ayant fait état d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde associée.

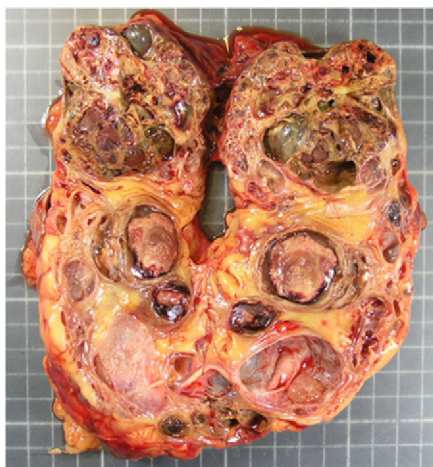


Figure 17.1 Rein au stade d'insuffisance rénale chronique terminale d'aspect kystique, présentant à son pôle supérieur une tumeur nodulaire.

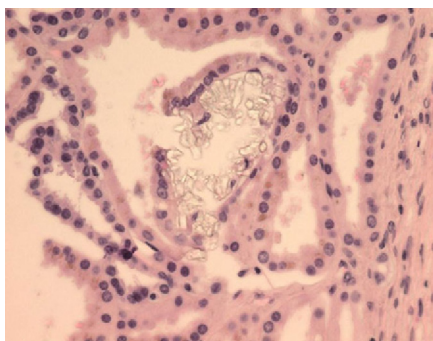


Figure 17.2 Aspect de ACD-RCC avec cristaux d'oxalate de calcium (HES $\times$ 200).

L'architecture souvent papillaire de ces tumeurs doit faire éliminer un carcinome rénal papillaire de sous-type 2.

D'autres sous-types histologiques peuvent également survenir sur un rein avec IRC terminale : le carcinome à cellules claires du rein est la forme histologique la plus fréquente après l'ACD-RCC observé surtout entre cinq et dix ans de dialyse, les autres sous-types histologiques surviennent plutôt après dix ans de dialyse : carcinome rénal papillaire, carcinome papillaire à cellules claires, carcinome rénal chromophile, carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes, carcinome à translocation TFE3.

L'aspect du rein non tumoral est classique d'une IRC terminale. Il existe de nombreux kystes uniloculaires plus rarement multiloculaires d'origine tubulaire plus rarement glomérulaire, tapissés de grandes cellules éosinophiles à noyaux nucléolés présentes sur une ou plusieurs assises. Certains kystes peuvent présenter un revêtement micropapillaire. Des foyers multiples d'adénomes papillaires peuvent être retrouvés [3].

17.4 Immunohistochimie et analyse cytogénétique

L'ACD-RCC est positif pour la P504S et négatif ou focalement positif pour la CK7. Cependant, l'immunohistochimie (IHC) n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic.

Il existe des pertes chromosomiques multiples et des gains sur les chromosomes 1, 2, 3, 6, 7, 16 ont été rapportés [4].

17.5 Évolution et pronostic

L'ACD-RCC est de bon pronostic car les tumeurs sont diagnostiquées à un stade précoce. Cependant, les formes ayant présenté une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ont un risque métastatique [3].

Références

1. Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int* 2010;105:620–7.
2. Sassa H, Hatorri R, Tsuzuki T, et al. Renal cell carcinoma in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1677–82.
3. Tickoo SK, de Peralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasm in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141–53.
4. Kurida N, Yamashita M, Kakehi Y, et al. Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Med Mol Morphol* 2011;44:228–32.

18 Immunohistochimie – techniques moléculaires

Immunohistochemistry – molecular techniques

Xavier Leroy^a, Nathalie Rioux-Leclercq^b

^aProfesseur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France, ^bProfesseur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France

mail : xavier.leroy@chru-lille.fr, nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Résumé

L'étude immunohistochimique permet dans certains cas de compléter le diagnostic morphologique. Un carcinome à cellules claires est marqué par le CD10, la vimentine, l'anhydrase carbonique IX. Un carcinome papillaire exprime la CK7 et l'AMACR. Le TFE3 et le TFEB permettent le diagnostic de carcinome à translocation. Un carcinome urothélial sera évoqué sur la positivité de CK7, CK5/6, GATA3 et p63. L'HMB45 et le Melan A sont très utiles pour le diagnostic d'angiomyolipome épithélioïde. Les techniques moléculaires (FISH et RT-PCR) identifient des anomalies chromosomiques comme des trisomies 7 et 17 dans les carcinomes papillaires, délétion 3p dans le carcinome à cellules claires, translocation TFE3 ou TFEB dans les carcinomes à translocations.

Mots clés : Immunohistochimie ; FISH ; RT-PCR ; CK7 ; AMACR ; TFE3

Abstract

Immunohistochemical study helps in some renal tumors for the microscopic diagnosis. Clear cell carcinoma is positive for CD10, CAIX, vimentin. A papillary carcinoma stains with CK7 and AMACR. TFE3 and TFEB are very useful for the diagnosis of translocation-associated carcinoma. Urothelial carcinoma is positive with CK7, CK5/6, GATA63 and p63, HMB45 and Melan A for epithelioid angiomyolipoma. Molecular techniques are useful to detect chromosomal aberrations. Trisomies 7 and 17 are observed in papillary

carcinoma, deletion 3p in clear cell carcinoma or translocation implicating TFE3 or TFEB in translocation carcinoma.

Keywords: Immunohistochemistry; FISH; RT-PCR; CK7 ; AMACR; TFE3

18.1 Généralités

Le diagnostic des tumeurs du rein repose essentiellement sur une analyse morphologique précise de l'architecture et de la cytologie. Néanmoins, ces dernières années le nombre d'anticorps utiles au diagnostic s'est accru. Dans ce chapitre, sont présentés les principaux anticorps d'intérêt et leurs limites. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

18.2 Anticorps utiles au diagnostic des tumeurs rénales

18.2.1 Les cytokératines

Les cocktails de cytokératines appelés pancytokératines tels que CK AE1-AE3, KL-1 ou EMA sont des marqueurs de tumeurs épithéliales. Ils peuvent avoir un intérêt devant une prolifération à cellules fusiformes pour orienter vers un diagnostic de carcinome sarcomatoïde. Les carcinomes rénaux expriment les pancytokératines à des niveaux variables parfois faibles comme dans les carcinomes à translocations ou certains carcinomes à cellules claires de haut grade [1-3].

La cytokératine 7 est un marqueur des carcinomes papillaires de type 1 (Figure 18.1), du carcinome papillaire à cellules claires (Figure 18.2), des carcinomes à cellules

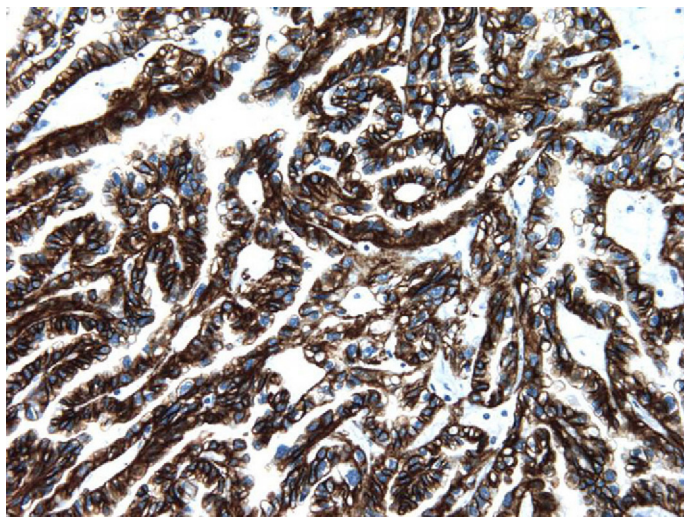


Figure 18.1 Marquage intense et diffus avec l'anticorps anti-CK7 dans un carcinome papillaire type 1.

chromophobes (Figure 18.3), des carcinomes urothéliaux et des carcinomes des tubes collecteurs. En revanche, elle est le plus souvent négative dans les carcinomes à cellules claires même si un faible nombre d'entre eux peuvent l'exprimer. Les oncocytomes présentent un marquage faible et focal sans marquage membranaire en cadre.

La cytokératine 5/6 est un marqueur des carcinomes urothéliaux et des tubes collecteurs.

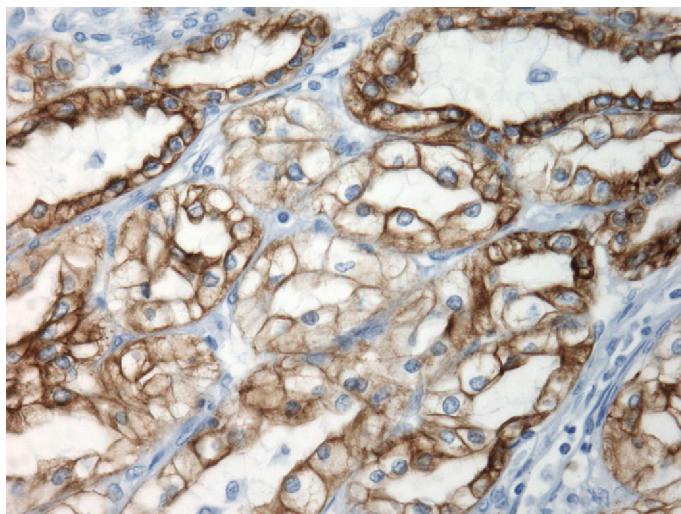


Figure 18.2 Marquage membranaire avec l'anticorps anti-CK7 dans un carcinome papillaire à cellules claires.

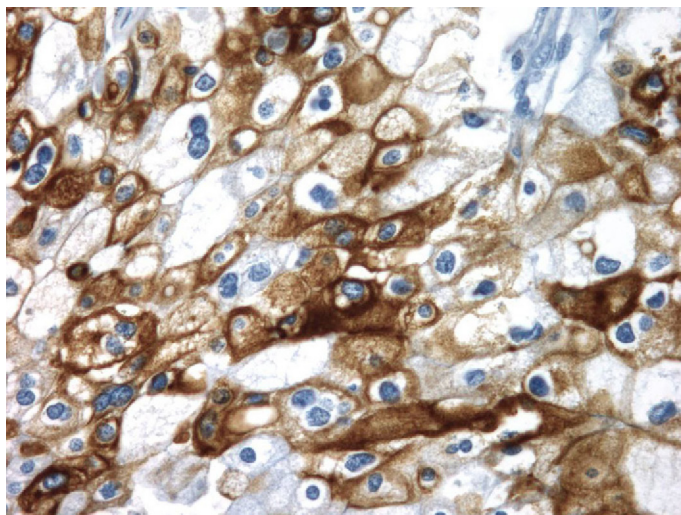


Figure 18.3 Marquage diffus cytoplasmique avec renforcement membranaire en cadre avec l'anticorps anti-CK7 dans un carcinome à cellules chromophobes.

La cytokératine 20 est généralement négative dans les carcinomes rénaux sauf dans quelques cas de carcinomes papillaires de type 2. Elle peut être en revanche exprimée dans les carcinomes urothéliaux.

18.2.2 CD10

C'est un marqueur du tube contourné proximal normal. Il est exprimé dans les carcinomes à cellules claires, les carcinomes papillaires, plus rarement dans les autres sous-types. Il n'est pas spécifique d'une origine rénale car il est exprimé dans de nombreux autres tissus, ce qui limite son apport diagnostique [1-5].

18.2.3 Vimentine

Marqueur mésenchymateux par excellence, c'est aussi un marqueur habituel des carcinomes à cellules claires, des carcinomes papillaires alors que les oncocytomes et les carcinomes à cellules chromophobes sont habituellement négatifs [1-5].

18.2.4 PAX2 et PAX8

Ce sont des facteurs de transcription impliqués dans le développement de nombreux organes [6]. Ils sont exprimés dans le rein normal ainsi que dans la quasi-totalité des tumeurs d'origine rénale (Figure 18.4). PAX8 est le marqueur le plus sensible des deux, il est aussi exprimé dans les tumeurs thyroïdienne et mullérienne. PAX2 n'est pas exprimé dans la thyroïde. Il s'agit d'un marquage nucléaire.

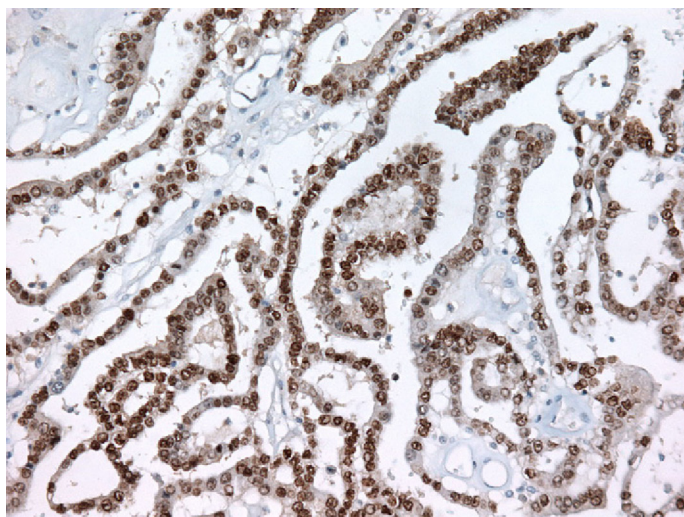


Figure 18.4 Marquage nucléaire diffus avec l'anticorps anti-PAX8 dans un carcinome papillaire.

18.2.5 TFE3-TFEB

Ce sont des facteurs de transcription appartenant à la famille MiTF. Ces anticorps sont très utiles au diagnostic de carcinome à translocation en montrant un marquage nucléaire diffus et fort ([Figure 18.5](#)). Cependant, il existe des faux négatifs et des faux positifs, et une confirmation moléculaire par FISH ou RT-PCR doit être obtenue. Les tubules rénaux adjacents doivent être négatifs. TFE3 peut être également exprimé par certains pécomes [7].

18.2.6 Alpha-méthyl co-enzyme A racémase (AMACR)

L'anticorps est aussi dénommé P504S. Il s'agit d'une enzyme qui est impliquée à l'état normal dans le métabolisme des lipides. Elle n'est pas spécifique du rein. Elle est diffusément positive dans les carcinomes papillaires de type 1 ([Figure 18.6](#)), les carcinomes tubuleux mucineux et à cellules fusiformes ainsi que dans les carcinomes à translocation et certains carcinomes à cellules claires. Elle est en revanche négative dans les oncocytomes et les carcinomes à cellules chromophobes [2,3].

18.2.7 Anhydrase carbonique IX (CAIX)

Cette molécule impliquée dans le contrôle du pH intracellulaire est exprimée dans de nombreux tissus, mais pas dans le rein normal, en réponse à l'hypoxie. Elle est présente dans la grande majorité des carcinomes à cellules claires avec un marquage membranaire ([Figure 18.7](#)). Elle est également exprimée dans les carcinomes papillaires à cellules claires avec un marquage basolatéral [5]. Elle est négative dans les autres carcinomes à cellules rénales.

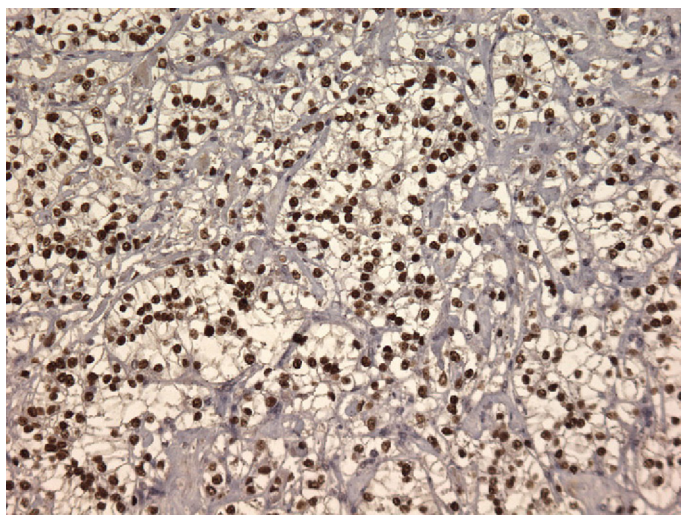


Figure 18.5 Marquage nucléaire avec l'anticorps anti-TFE3 dans un carcinome à translocation.

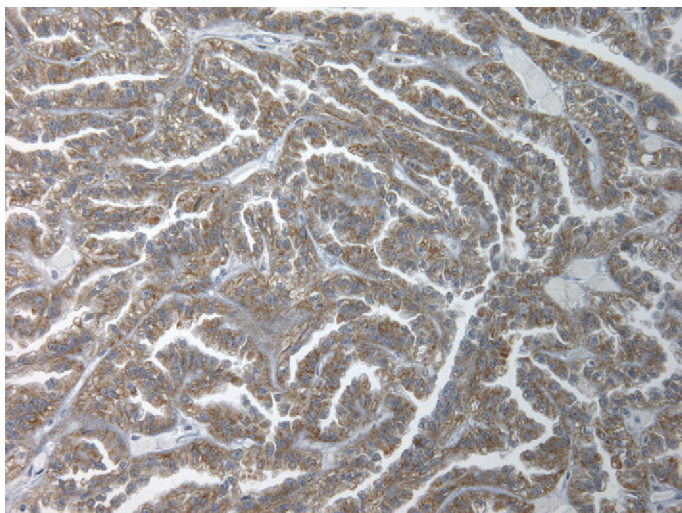


Figure 18.6 Marquage cytoplasmique granuleux avec l'anticorps anti-racémase dans un carcinome papillaire.

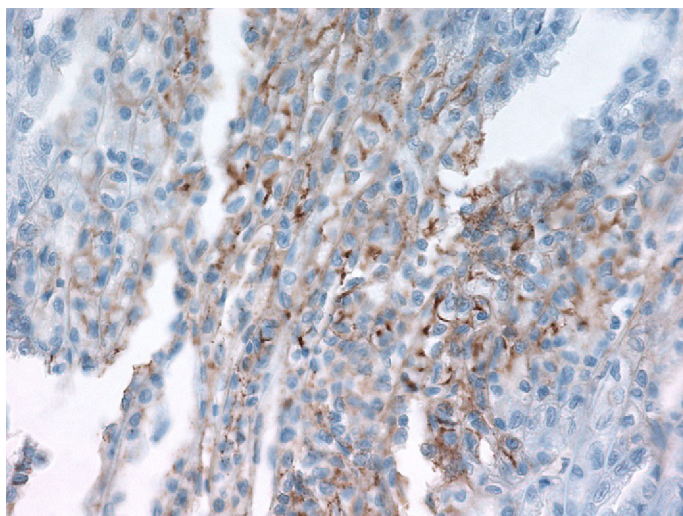


Figure 18.7 Marquage membranaire avec l'anticorps anti-anhydrase carbonique 9 dans un carcinome à cellules claires.

18.2.8 HMB45 – Melan A

Ces marqueurs de différenciation mélanocytaire sont d'une grande aide dans le diagnostic des angiomyolipomes (Figure 18.8) en particulier dans les formes inhabituelles épithélioïdes. Ils peuvent être exprimés dans certains carcinomes à translocation en particulier les formes TFEB. Les autres tumeurs rénales sont négatives [3-10].

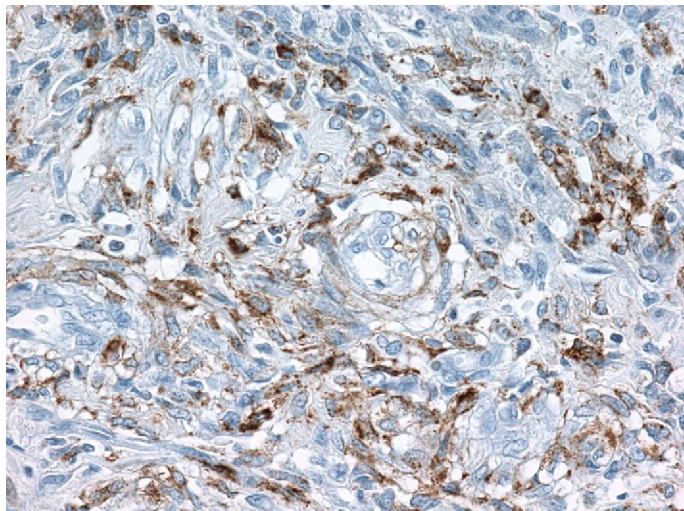


Figure 18.8 Marquage cytoplasmique avec l'anticorps anti-HMB45 dans un angiomyolipome.

18.2.9 Cathepsine K

C'est un excellent marqueur récent, sensible des carcinomes à translocation et des angiomyolipomes. Il est habituellement négatif dans les autres sous-types [7].

18.2.10 CD117

Son apport diagnostique est modeste. Il est souvent exprimé dans les carcinomes à cellules chromophobes et les oncocytomes, et rarement dans les autres formes [8].

18.2.11 GATA3

C'est un facteur de transcription exprimé dans les carcinomes urothéliaux et mammaires. Il est négatif dans les carcinomes du rein sauf une partie des carcinomes à cellules chromophobes.

18.2.12 WT-1

Ce marqueur de tumeurs mésothéliales et gynécologiques est présent dans les néphroblastomes et l'adénome métanéphrique. Il peut aider à la distinction entre un carcinome papillaire (WT-1 négatif) et un adénome métanéphrique (WT-1 positif).

18.2.13 P63

Il s'agit d'un marqueur épithélial, qui est exprimé dans les carcinomes urothéliaux, mais pas dans les carcinomes rénaux.

18.2.14 Protéine S100A1

Cet anticorps est proposé par certains pour le diagnostic différentiel entre un oncocytome (PS100A1 positif) et un carcinome à cellules chromophobes (PS100A1 négatif). Sa sensibilité est variable.

18.2.15 Inhibine A – calrétinine

Ces deux marqueurs peuvent être utiles pour différencier une tumeur d'origine surrénalienne (inhibine A + / calrétinine +) d'une tumeur rénale (inhibine– / calrétinine–).

18.2.16 Autres anticorps

De nombreux autres anticorps sont proposés dans la littérature pour aider au diagnostic comme la parvalbumine, les claudines 7 et 8, CD82, MOC 31, cavéolin-1. Cependant, ces marqueurs n'ont pas encore été validés par de larges séries.

18.3 Profils immunohistochimiques par sous-type tumoral

18.3.1 Carcinome à cellules claires

Il exprime habituellement la vimentine, le CD10, l'EMA et la CAIX. La CK7 peut être exprimée focalement dans quelques cas [1-5].

18.3.2 Carcinome papillaire

Le carcinome papillaire de type 1 exprime la CK7 de manière diffuse et intense ainsi que la racémase et l'EMA [1-5]. Les carcinomes papillaires de type 2 ont un profil immunohistochimique très hétérogène et inconstant. La CK7 est fréquemment négative. En revanche, on peut observer une positivité de la CK20.

18.3.3 Carcinome papillaire à cellules claires

Cette entité récente, à cheval morphologiquement avec un carcinome papillaire et un carcinome à cellules claires, a un profil immunohistochimique particulier : CK7 + , AMACR–, CAIX + , CD10– [5].

18.3.4 Carcinome à cellules chromophobes

La CK7 est très souvent diffusément positive avec un renforcement membranaire en cadre mais elle peut être négative dans 20 % des cas. Le CD117 et la parvalbumine sont régulièrement positifs. En revanche, l'AMACR, la vimentine et la CAIX sont négatifs.

18.3.5 Oncocytome

Le marquage avec l'anticorps anti-CK7 peut être négatif ou plus souvent restreint à quelques cellules oncocytaires sans renforcement membranaire en cadre [8]. Le CD117

peut être positif ainsi que la protéine S100A1 et le CD82. L'AMACR et la CAIX sont négatifs.

18.3.6 Carcinome des tubes collecteurs

Cette entité est de diagnostic difficile en particulier avec un carcinome urothélial et un carcinome papillaire type 2. La CK7 est habituellement positive ainsi que le PAX8. CD10, P63 et GATA3 sont négatifs.

18.3.7 Carcinomes à translocation

Ces tumeurs sont faiblement marquées par les cytokératines. En revanche, l'AMACR et le CD10 sont diffusément exprimés. Les anticorps anti-TFE3 et anti-TFEB ainsi que la cathepsine K sont très utiles pour le diagnostic positif. L'HMB45 et le Melan A peuvent être exprimés dans certains carcinomes à translocation. Le diagnostic reposera sur la positivité nucléaire diffuse et intense pour TFE3 ou TFEB [1-3]. Ces anticorps est cependant responsable de faux positifs et de faux négatifs.

18.3.8 Carcinome urothélial

La cytokératine 7, CK5/6, CK20, p63, AMACR et GATA3 sont exprimés. PAX8 peut être positif dans environ 10 à 20 % des carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure [11,12].

18.3.9 Angiomyolipome

C'est dans les formes pauvres en adipocytes ou épithélioïdes que l'immunohistochimie est un outil très utile montrant la positivité de la Melan A et d'HMB45. PAX2 et PAX8 sont négatifs [10].

18.3.10 Adénome métanéphrique

Le diagnostic différentiel essentiel se pose avec un carcinome papillaire type 1. L'adénome métanéphrique exprime WT-1 et CD57 mais est négatif pour la CK7 et l'AMACR à l'inverse du carcinome papillaire type 1 [13].

18.4 Apport des techniques moléculaires (FISH, cytogénétique, CGH, RT-PCR)

Ces techniques sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic des tumeurs rénales. La FISH (hybridation in situ fluorescente) est la technique la plus employée dans les laboratoires de pathologie pour le diagnostic moléculaire des tumeurs rénales et peut se faire sur tissu fixé en paraffine ou appositions. La cytogénétique (caryotype)

conventionnelle est une technique plus lourde et avec des échecs de culture, elle est actuellement moins utilisée. L'hybridation génomique comparative (CGH) et la RT-PCR sont des techniques encore restreintes à quelques centres spécialisés.

On pourra rechercher par FISH, cytogénétique ou CGH, une trisomie 7, 17 et une perte de l'Y pour orienter vers un carcinome papillaire conventionnel. Une délétion en 3p (région du gène *VHL*) pourra être étudiée pour un carcinome à cellules claires. La CGH et la FISH permettent également d'identifier des pertes chromosomiques multiples 1, 2, 6, 10, 17... pour orienter vers un carcinome à cellules chromophobes [14].

Le diagnostic de carcinome à translocation, lui, peut être confirmé par une technique moléculaire (FISH ou RT-PCR) en identifiant une translocation impliquant les gènes *TFE3* ou *TFEB* [15]. C'est la technique FISH, utilisant des sondes Break-Apart encadrant *TFE3* ou *TFEB*, qui est habituellement employée. La recherche de transcrits de fusion spécifiques par RT-PCR est une autre alternative technique sur matériel en congélation.

Le diagnostic de sarcome rénal comme un synoviosarcome ou une PNET du rein sera également confirmé par technique FISH ou par RT-PCR.

Références

1. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal tumors. Diagnostic prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1518–31.
2. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:410–7.
3. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:92–109.
4. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathol Inter* 2013;63:381–90.
5. Reuter VE, Tickoo SK. Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology. *Pathology* 2010;42:374–83.
6. Ozcan A, De La Roza G, Ro JY, Shen SS, Truong LD. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic renal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1541–51.
7. Martignoni G, Pea M, Gobbo S, Brunelli M, Bonetti F, Segala D, et al. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF: TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1016–22.
8. Carvalho JC, Wasco MJ, Kinju LP, Thomas DG, Shah RB. Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin S100A1 protein and C-Kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics. *Histopathology* 2011;58:169–79.
9. Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP. P63, CK7 PAX8 and INI-1: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high grade tumours of the renal collecting system. *Histopathology* 2012;60:597–608.
10. Mete O, Van Derkwast TH. Epithelioid angiomyolipoma: a morphologically distinct variant that mimics a variety of intra-abdominal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:665–70.

11. Chang A, Brimo F, Montgomery EA, Epstein JI. Use of PAX8 and GATA3 in diagnosing sarcomatoid renal cell carcinoma and sarcomatoid urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2013;44:1563–68.
12. Ordonez N. Value of GATA 3 immunostaining in tumor diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2013;20:352–60.
13. Mantoan Padilha M, Billis A, Allende D, Zhou M, Magi-galluzi C. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Histopathology* 2013;62:941–53.
14. Brunelli M, Delahunt B, Gobbo S. Diagnostic usefulness of fluorescent cytogenetics in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma: a validation study combining metaphase and interphase analyses. *Am J Clin Pathol* 2010;133:116–26.
15. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, Eble JN, Grigon DJ, Wang M, et al. TFE3 break-apart has a higher sensitivity for Xp11 2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or Cathepsin-K immunohistochemical staining alone. *Am J Surg Pathol* 2013;37:804–15.

Synthèse – conclusion

Synthesis – conclusion

Xavier Leroy^a, Pr Nathalie Rioux-Leclercq^b

^aProfesseur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France,

^bProfesseur des universités-praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
mail : xavier.leroy@chru-lille.fr, nathalie.rioux-leclercq@chu-rennes.fr

Résumé

La prise en charge thérapeutique moderne des tumeurs du rein nécessite un diagnostic anatomopathologique précis. De nombreuses nouvelles entités sont décrites depuis la dernière classification de l'OMS 2004, comme les carcinomes papillaires à cellules claires ou oncocytaires, les carcinomes à translocation, les carcinomes tubuleux mucineux à cellules fusiformes, les carcinomes tubulokystiques et les tumeurs hybrides. De nouveaux facteurs pronostiques pour les carcinomes à cellules claires comme la nécrose tumorale, l'envahissement du sinus rénal et la présence de cellules rhabdoïdes sont maintenant identifiés comme de mauvais pronostic en complément du stade pTNM et du grade nucléaire de Furhman. Le pathologiste dispose également désormais de techniques d'immunohistochimie, FISH et CGH pour compléter le diagnostic et le guidage thérapeutique.

Mots clés : Tumeurs du rein ; Carcinome ; Thérapie ciblée ; Pronostic

Abstract

In the current era of targeted therapies, the clinical management of renal tumors needs a precise pathologic diagnosis. So many new entities have been described since the latest WHO 2004 classification such as clear cell papillary carcinoma, tubular mucinous spindle cells carcinoma, tubulocystic carcinoma, hybrid tumors or translocation-associated carcinoma. Several new pathological factors such as extensive necrosis, tumor extension in the renal sinus or rhabdoid tumor cells are now identified as worse prognostic factors in renal clear cells carcinoma. To help the diagnosis and the targeted treatment, several techniques such as immunohistochemistry, FISH or CGH are also useful for the pathologists in addition to the microscopic examination.

Keywords: Renal tumors; Carcinoma; Targeted therapy; Prognosis

La prise en charge thérapeutique des tumeurs du rein, à l'ère des thérapies ciblées en particulier à visée antiangiogénique et de la médecine personnalisée, nécessite un diagnostic très précis ainsi que l'établissement d'un histopronostic performant. L'examen anatomopathologique reste la pierre angulaire de la décision en réunion de concertation pluridisciplinaire. Depuis la dernière classification OMS 2004, enrichie par la conférence de consensus ISUP de Vancouver parue fin 2013, de nombreuses nouvelles entités sont apparues. Ainsi, la famille des tumeurs papillaires a été démembrée avec plusieurs tumeurs de bon pronostic comme le carcinome papillaire à cellules claires, le carcinome papillaire oncocyttaire, le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes, le carcinome tubulokystique. Le sous-typage en carcinome papillaire de type 1 ou de type 2 a confirmé toute sa valeur pronostique.

La cytogénétique et les techniques de biologie moléculaire ont également permis d'individualiser des tumeurs présentant des anomalies chromosomiques récurrentes comme les carcinomes à translocation TFE3 ou TFEB, observés chez les sujets jeunes ou les exceptionnels carcinomes rénaux associés aux translocations d'ALK. De nouvelles thérapies ciblées sur ces anomalies chromosomiques permettront des progrès thérapeutiques pour ces tumeurs souvent agressives du sujet jeune.

Dans le groupe des tumeurs à cellules éosinophiles, le concept de tumeur hybride associant oncocytome et cellules chromophobes au sein de la même tumeur est apparu, néanmoins les connaissances sur ces tumeurs mixtes sont encore incomplètes. Certaines entités rares comme les carcinomes des tubes collecteurs et les carcinomes médullaires ont été redéfinies ; ainsi les carcinomes médullaires appartiennent maintenant au groupe des tumeurs INI-1 déficitaires.

La connaissance et la thérapeutique des tumeurs rénales pédiatriques ont beaucoup évolué ces dernières années également grâce aux protocoles internationaux de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) et aux groupes de relecture.

Dans le groupe des angiomyolipomes, la variante épithélioïde doit désormais être individualisée compte tenu de son potentiel d'agressivité et du diagnostic différentiel difficile avec un carcinome ou un sarcome.

Les tumeurs épithéliales et stromales rénales sont reconnues maintenant comme formant un spectre de tumeurs allant du néphrome kystique aux tumeurs épithéliales et stromales mixtes et au synoviosarcome.

Pour les carcinomes à cellules claires, de nouveaux facteurs pronostiques sont individualisés en plus du stade pTNM et du grade nucléaire de Furhman ; ainsi la nécrose tumorale extensive, l'envahissement du sinus rénal et la présence d'un contingent rhabdoïde sont reconnus maintenant comme des facteurs de mauvais pronostic à prendre en compte.

Le diagnostic des tumeurs rénales, qui repose toujours sur une analyse morphologique précise, bénéficie de l'aide de l'immunohistochimie avec une dizaine d'anticorps très utiles comme la cytokératine 7, la racémase, TFE3, TFEB, HMB45, Melan A, anhydrase carbonique 9, INI-1 ou PAX8.

Les techniques moléculaires récentes comme la FISH et la CGH prennent désormais également leur place dans l'aide au typage tumoral pour les carcinomes papillaires, les carcinomes à translocation et les carcinomes à cellules claires ou peuvent aider au classement des carcinomes inclassés.

Le ciblage thérapeutique très développé dans les cancers pulmonaires, digestifs ou cutanés, se développe rapidement dans les tumeurs du rein grâce à une meilleure compréhension des voies de carcinogenèse. Des technologies très puissantes, encore en cours de validation, comme le séquençage nouvelle génération (NGS), vont dans les prochaines années encore améliorer le diagnostic et la théranostique des tumeurs rénales.